Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise von B-Vitaminen auf die Vergiftung mit psychotomimetischen Substanzen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Adalbert Fiedler, B.A.

Saarbrücken

1969

Aus der Abteilung für Neurochemie
(Vorsteher: Prof.Dr.med. K. Kanig)
der Nervenklinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof.Dr.med.H.-H. Meyer

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise von B-Vitaminen auf die Vergiftung mit psychotomimetischen Substanzen.

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

1969

vorgelegt von

Adalbert Fiedler, B.A.

Dekan: Prof. Dr. med. G. Dhom
Referent: Prof. Dr. med. K. Kanig
Promotionsdatum: 31. 10. 1969

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	4
B.	LITERATURÜBERSICHT	7
	I. Definition der psychotomimetischen Substanzen	7
	II. Mescalin	8
	a. Geschichte	8
	b. Chemie	9
	c. Pharmakologische Wirkung	1o
	d. Biochemische Wirkung	12
	e. Neurophysiologie	15
	III. Harmin	17
	a. Geschichte	17
	b. Chemie	18
	c. Pharmakologische Wirkung	19
	d. Biochemische Wirkung	22
	e. Zur Theorie der endogenen Bildung von Harminderivaten bei der Schizophrenie	23
	f. Neurophysiologie	25
	IV. Anticholinergische Substanz (Kr-348)	26
	V. Pantothensäure	30
	VI. Nicotinsäure und Nicotinsäureamid	33
	VII. Vitamin B_6 (Pyridoxin)	35
	VIII. Chlorethiazol (Hemineurin, Distraneurin^R)	36
C.	METHODIK	38
	I. pharmakologisch	38
	II. neurophysiologisch	41
	III. Beurteilung und Auswertung	42

UNIV. LEIDEN BIBL.

		Seite
D.	ERGEBNISSE	44
	I. Mescalin	44
	a. Versuche mit der minimalen letalen Dosis (MLD)	44
	b. Versuche mit der minimalen effektiven Dosis (MED)	45
	c. Neurophysiologische Untersuchung	45
	d. Versuche mit B-Vitaminen als Antidote	47
	1. Pantothensäure	47
	2. Nicotinsäureamid	48
	3. Nicotinsäure	49
	4. Pyridoxin	50
	5. Chlorethiazol	51
	II. Harmin	52
	a. Versuche mit der minimalen letalen Dosis (MLD)	52
	b. Versuche mit der minimalen effektiven Dosis (MED)	52
	c. Neurophysiologische Untersuchung	53
	d. Versuche mit B-Vitaminen als Antidote	55
	1. Pantothensäure	55
	2. Nicotinsäureamid	56
	3. Nicotinsäure	57
	4. Pyridoxin	58
	5. Chlorethiazol	59
	III. Anticholinergische Substanz (Kr-348)	60
	a. Versuche mit der minimalen letalen Dosis (MLD)	60
	b. Versuche mit der minimalen effektiven Dosis (MED)	60
	c. Versuche mit B-Vitaminen als Antidote	61
	1. Pantothensäure	61
	2. Nicotinsäureamid	62
	3. Nicotinsäure	63
	4. Chlorethiazol	63
	IV. Zusammenfassung der pharmakologischen Ergebnisse	64
E.	DISKUSSION	67
F.	ZUSAMMENFASSUNG	78
G.	LITERATUR	80

A. EINLEITUNG

Ausgangspunkt für unsere Arbeit waren die 1952 von HOFFER und OSMOND begonnenen Therapieversuche bei Schizophrenen mit Nicotinsäure und Nicotinsäureamid. Dabei verabreichten sie Dosen von 3 - 1o g pro Tag. Auch LENZ konnte im selben Jahr wie HOFFER und OSMOND bei vorwiegend paranoiden Formen der Schizophrenie mit Pantothensäure und Nicotinsäureamid nach Elektroschocktherapie Vollremissionen erzielen.

AGNEW und HOFFER (1955) fanden, daß nach LSD-Verabreichung auf dem Höhepunkt der Symptomatik 2oo mg Nicotinsäure i.v. einen antagonistischen Effekt auf die halluzinogene Substanz ausübt. Eine dreitägige Vorbehandlung mit 3 g Nicotinsäure pro Tag zeigte jedoch einen schwächeren Effekt, und einige Probanden schienen sogar mit stärker ausgeprägter Symptomatik zu reagieren. Schließlich beobachteten TADDEL und Mitarb. (1959), daß bei Versuchen an Ratten Vitamine des B-Komplexes, u.a. Nicotinsäureamid, Na-Panthothenat und Pyridoxin, gleichzeitig mit Morphin verabfolgt, die Mortalität der Tiere bei längerer Morphinbehandlung herabsetzten.

Alle diese zitierten Beobachtungen veranlaßten uns, eine eventuelle Antidot-Wirkung aus der Reihe der B-Vitamine gegenüber drei verschiedenen sogenannten psychomimetischen Substanzen im Tierversuch zu prüfen. Wir wählten hierfür zwei sympathomimetisch wirkende Substanzen, Mescalin und Harmin, sowie eine zentral anticholinergisch wirkende Substanz (Kr-348) aus, die sich voneinander sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch in ihrer pharmakologischen und biochemischen Wirkung unterscheiden.

Wegen der anfangs erwähnten Beobachtungen über antipsychotische Wirkungen von B-Vitaminen wurden diese hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Vergiftung der Ratte mit den 3 genannten psychotomimetischen Substanzen untersucht. Wir verwendeten dabei Pantothensäure, Nicotinsäure und ihr Amid, Pyridoxin sowie Chlorethiazol (Heminеurin; Distraneurin ^{R}), ein Derivat des Vitamin B_1.

Unsere Versuche wurden angestellt, um folgende Punkte zu klären:

1. Ermittlung der minimalen letalen Dosis (MLD),
2. der minimalen effektiven Dosis (MED) der genannten psychotomimetischen Substanzen, und

3. Feststellung eines möglichen Antagonismus von Vitaminen des B-Komplexes gegen diese Substanzen.

Dabei prüften wir, ob die Vitamine in einer Dosierung, bei der bereits pharmakodynamische Eigenwirkungen zu beobachten sind, den letalen Ausgang neurotoxischer Vergiftung verhindern oder verzögern, bzw. das Verhalten der Tiere beeinflussen können. Zusätzliche neurophysiologische Untersuchungen (Ableiten der Hirnströme) sollten der Kontrolle des angenommenen zentralen Wirkungsmechanismus der psychotomimetischen Substanzen und ihrer eventuellen Antidote dienen.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Definition der psychotomimetischen Substanzen.

Nach der Definition von DOWNING (1964) ist ein Psychotomimetikum eine Substanz, die eine deutliche Veränderung der Gedanken, Sinneswahrnehmungen und der Stimmungslage bewirkt. Diese Veränderungen können vereinzelt oder auch zusammen auftreten. Die bekanntesten Psychotomimetika sind Mescalin, Psilocybin und das zur Zeit noch weitaus bekanntere LSD. (Med. Periskop. 1967). Damit eine Substanz als Psychotomimetikum bezeichnet werden kann, muß außerdem gefordert werden, daß es keine nennenswerten Wirkungen auf andere physiologische Funktionen hat. Die vielen Substanzen, die bisweilen als Nebenwirkung eine toxische Psychose hervorrufen, wie zum Beispiel manche Sympathikomimetika, Schwermetalle, Herzglykoside, Belladonna-Alkaloide, Malariamittel, Sedativa oder Alkohol, bezeichnet man nicht als Psychotomimetia.

Es ist schon seit langem bekannt, daß Psychotomimetika bei normalen Menschen einen akuten, psychoseähnlichen Zustand (Modellpsychose) auslösen können (zit. n. KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1966). Die dabei auftretenden Erscheinungen haben Ähnlichkeit mit den bei Schizophrenen vorkommenden Symptomen. Dabei spielen Ent-

fremdungserlebnisse und vor allem Halluzinationen eine Rolle, so daß diese Stoffe auch Halluzinogene genannt werden. Bei den durch Mescalin hervorgerufenen Zuständen ist das Auftreten von optischen Halluzinationen und das Gespaltensein der Persönlichkeit am auffallendsten. Obwohl zwischen einer Modellpsychose und einer endogenen Psychose Unterschiede bestehen, ist es doch bemerkenswert, daß durch Chlorpromazin die Symptome sowohl einer echten als auch einer Modellpsychose beseitigt werden können.

II. Mescalin

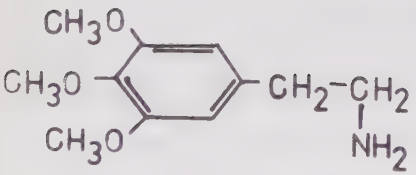
a. Geschichte.

Lophophora williamsi (Anhalonium lewini, 1894), eine in Mexiko wachsende Kakteenart, wird schon seit langer Zeit von in Mexiko und dem Südwesten der USA lebenden Indianern zur Erzeugung von Rauschzuständen und Halluzinationen verwendet. In Mexiko wird diese Kakteenart in getrocknetem Zustand auch Peyotl oder Mescal genannt. Mescalin ist eines der in dieser Pflanze vorkommenden aktiv wirksamen Alkaloide.

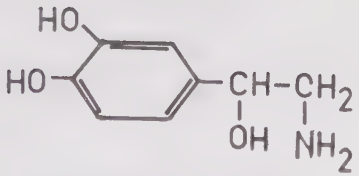
HEFFTER ermittelte 1894 die Summenformel; die korrekte Strukturformel fanden SPÄTH und Mitarbeiter erst 1919. KLÜVER unternahm 1928 die bis dahin gründlichste Analyse der durch Mescalin hervorgerufenen vegetativen und Sinnesstörungen.

b. Chemie.

Mescalin hat die Summenformel $C_{11}H_{17}O_3N$; die Strukturformel wird ersichtlich aus Abbildung 1; sie zeigt die Formelähnlichkeit mit Noradrenalin.



Mescalin



Noradrenalin

Abb. 1: Strukturformel von Mescalin und Noradrenalin.

c. Pharmakologische Wirkung.

Nach SPECK (1957) scheint Mescalin mit den Katechinaminen um die entsprechenden Rezeptoren zu konkurrieren, während nach WOOLLEY (1962) eine funktionelle Verwandtschaft zwischen Mescalin und Noradrenalin noch nicht erbracht worden ist. Nach LUDWIG und LEVINE (1966) ähneln die Wirkungen von psychotomimetischen oder psychedelischen Substanzen jedoch sehr denen von Sympathomimetika; erhöhter Puls, Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes, fein- bis grobschlägiger Tremor der Extremitäten und eine Art Kältezittern, abwechselnd mit Weitstellung der peripheren Gefäße, streckenweise dysrhythmischer Atmung, verstärkte Miktion und verstärkte tiefe Sehnenreflexe können dabei beobachtet werden.

CHOROVER (1959) applizierte Albinoratten 25 mg/kg Mescalinsulfat i.p. und konnte ein schnelles Erlöschen des bedingten Abwehrreflexes auf akustische Reize beobachten. Bei einer Dosierung von 25 - 50 mg/kg verringerte sich die Spontanaktivität und verschlechterte sich die Leistung von erlernten bedingten Abwehrreflexen auf akustische und optische Reize. Ferner konnte CHOROVER (1961) bei 25 mg/kg i.p.

Mescalin eine sofortige und andauernde Verschlechterung der bedingten Ausweichreaktion bei Wistar-Ratten feststellen.

FRIEDHOFF und GOLDSTEIN (1962) untersuchten das Verhalten von Ratten nach i.v. Applikation von Mescalin. Bei einer Dosierung unter 10 mg/kg war noch kein deutlicher Effekt zu sehen. Bei ständig höherer Dosierung wurde die anfängliche Hyperaktivität durch eine Verminderung der Aktivität bei deutlicher Inkoordination der hinteren Extremitäten abgelöst, Pupillenerweiterung und Cyanose beobachtet, bis schließlich bei einer Dosierung von 2oo mg/kg eine ausgeprägte Muskelschwäche und "Stupor", unterbrochen von myoklonischen Zuckungen, beobachtet wurden.

Über die letale Dosis nach i.p. Applikation von Mescalin bei Ratten liegen die Ergebnisse zweier Autoren vor. Bei nichtfastenden männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die zwischen 160 - 230 g wogen, fand SPECK (1957) eine LD_{50} von 370 mg/kg nach i.p. Applikation von Mescalinsulfat. KOELLE (1958) gibt eine LD_{50} für Ratten nach i.p. Applikation im Bereich von 330-410 mg/kg an, ohne Tierstamm oder das verwendete Salz des Mescalin näher zu beschreiben. Geringere Dosen

riefen eine Bradycardie und Hypoglykämie hervor. SPECK (1957) machte die Beobachtung, daß dem Tode jeweils Krämpfe der Flexoren vorausgingen. Der Atemstillstand erfolgte vor dem Herzstillstand. Curare oder Decamethonium blockierten die Muskelkrämpfe nicht. Eine halbe Stunde nach der Applikation trat eine merkliche Bradycardie auf, die von einer vorübergehenden Cyanose begleitet war. Nach der akuten Phase waren die Tiere überempfindlich gegenüber Lärmreizen, wiesen eine Schwäche der hinteren Extremitäten auf und zeigten einen Tremor. Ferner hatte Mescalin einen bis 4 Stunden anhaltenden hypoglykämischen Effekt, der durch Adrenalin aufgehoben wurde. Teilweise wurde auch die Bradycardie aufgehoben; die LD_{50} wurde jedoch nicht beeinflußt.

d. Biochemische Wirkung.

QUASTEL u. WHEATLEY (1933) beobachteten eine Hemmung des Hirnstoffwechsels durch Mescalin; von dieser Hemmung betroffen wurde die Oxydation der Substrate Glucose, Brenztraubensäure, Lactat und Glutamat. Eine Hemmung der Oxydation trat bei Anwesenheit von Succinat nicht auf. Dieser Befund findet seine Parallele am Beispiel der Modellpsychose; denn SCHUELER (1948)

und später STEVENSON u. SANCHEZ (1957) fanden einen guten Antidoteffekt von Succinat gegenüber Mescalin bei normalen Probanden.

BERNHEIM und BERNHEIM (1938) untersuchten die Oxydation von Mescalin und Aminen durch verschiedene Gewebe. Unter Bedingungen, die für die Oxydation von Tryptamin optimal waren, oxydierte die Leber von Kaninchen sehr rasch, die Leber von Ratten dagegen nur sehr langsam. Die Unterschiede in der Oxydationsrate ergaben sich jedoch nicht aus einer geringeren Affinität von Mescalin für die Oxydase. In diesem Zusammenhang interessant ist die Beobachtung von DALY u. Mitarb. (1962), daß Enzympräparate von Kaninchenleber Mescalin zu 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure desaminierten. Diese Reaktion wurde durch Iproniazid, Semicarbazid und Nicotinamid gehemmt. Obwohl die biochemische Wirkungsweise von Mescalin noch weitgehend unbekannt ist, geben die Untersuchungen von BLOCK et al. (1952/53) mit ^{14}C-markiertem Mescalin doch einige interessante Aufschlüsse. Während Leber und Niere kurze Zeit nach der Injektion die höchste Aktivität aufwiesen (17 bzw. 29 % der injizierten Aktivität), war im Gehirn nur etwa o,3 % der injizierten Aktivität vorhanden. Beobachtet man eine mescalinisierte

Maus, so sind die Zeichen der ersten nach außen durch Spasmen sichtbaren Vergiftungsphase zeitlich gut mit den beim Menschenversuch ablaufenden Vorgängen in Einklang zu bringen. Über die zweite halluzinatorische Phase sind keine exakten Aussagen möglich. Dennoch glauben BLOCK u. Mitarb., daß ein Vergleich zwischen dem biochemischen Mäuseversuch und dem klinischen Menschenversuch möglich sei. Da das Auftreten der Halluzinationen, ihr Höhepunkt und das Abklingen (beim Menschen) keineswegs mit den erhaltenen Höchstwerten von Mescalin im Gehirn und in den anderen Organen (bei der Maus) zusammenfällt, sei es denkbar, daß die Auslösung der Halluzinationen nicht nur durch das Mescalin als solches erfolgt, sondern durch bestimmte Ein- oder Umbauprodukte, deren Bildung Zeit erfordere. Eine andere Möglichkeit, die zeitliche Verschiebung des Halluzinationsbeginns zu erklären wäre der verzögerte Mescalineintritt in bestimmte Hirnteile oder Zellareale, der aber bei der Maus nicht untersucht werden konnte. Die geringe Mescalinaufnahme des Gehirns im Vergleich zu allen anderen Organen wird mit der mangelhaften Penetration durch die Blut-Hirnschranke erklärt (BLOCK u. Mitarb. 1952).

BLOCK et al. (1952/53) prüften auch den Einbau von

^{14}C-Mescalin an Mäuseleberhomogenaten. Autoradiographische Analysen von Papierchromatogrammen der hydrolysierten Leberproteine zeigten, daß in vitro Mescalin in Eiweiß eingebaut werden kann. Die Autoren nehmen an, daß Mescalin zuerst in Körperproteine eingebaut werden muß, ehe die psychische Wirkung auftritt. Die zeitliche Übereinstimmung zwischen dem Auftreten der Halluzinationen und der Menge des radioaktiven Proteins sprechen für diese Annahme.

e. Neurophysiologie.

SCHOPP u. Mitarb. (1961) konnten am Nerv-Muskelpräparat des Hundes durch intraarterielle Applikation von Mescalin eine lähmende Wirkung erzeugen. Adrenalin, KCl und Prostigmin hoben die lähmende Wirkung von Mescalin auf.

TAKEO u. HIMWICH (1965) und früher auch WIKLER (1954) stellten bei tracheotomierten, lokal anästhesierten, curarisierten und künstlich beatmeten Kaninchen nach i.v. Applikation von Mescalin in hohen Dosen eine "arousal"-Reaktion im Hirnstamm fest.

MARAZZI u. HART (1953) beobachteten eine inhibitorische Wirkung auf cerebrale Synapsen der Katze bei i.v. oder i.a. (a. carotis) Applikation von Mescalin, Adrenalin und Amphetamin. Die verschiedenen Kreislaufwirkungen von Mescalin einerseits und von Amphetamin und Adrenalin andererseits wiesen darauf hin, daß die beobachtete Hemmung nicht durch Veränderungen in der cerebralen Durchblutung oder durch die Anoxie hervorgerufen worden war.

MARAZZI u. HART (1955) konnten eine Hemmung an kortikalen terminalen Synapsen des transcallosen Stranges im Katzengehirn beobachten. Durch 15 mg/kg Mescalin intraarteriell (a. carotis) wurden Potentiale im optischen Cortex der Katze durch elektrische Reizung der kontralateralen Seite des Cortex evoziert. Mescalin hatte eine ähnliche Wirkung wie Amphetamin, Adrenalin, LSD und Serotonin, das die größte Wirkung auf Synapsen hat.

Es scheint sich eine empirische Korrelation nach Verabreichen von Mescalin zwischen der Hemmung bestimmter Synapsen und der Störung im Verhalten bei der nichtanästhesierten Katze einerseits und den Halluzinationen beim Menschen andererseits abzuzeichnen. Eine Störung der adrenergen Mechanismen in bestimmten Hirnteilen

scheint bei der Wirkung der Halluzinogene ursächlich mit im Spiele zu sein (MARAZZI u. HART, 1955).

ROVETTA (1956) beobachtete eine konvulsive Wirkung von Mescalin bei direkter kortikaler Applikation. Dieser Befund wurde von OCHS u. Mitarb. (1962) bestätigt. Sie applizierten 1 %ige Mescalinlösungen auf die intakte Hirnrinde von Kaninchen und Katzen. Dabei wurde die direkte kortikale Reaktion immer geringer, gemessen an der Größe der Amplitude, und dauerte auch länger an. Nach 6 Minuten traten Spikes auf, die allmählich das Mehrfache der Höhe der direkten kortikalen Reaktion erreichten.

III. Harmin

a. Geschichte.

Harmin, auch Banisterin genannt, ist das aktivste Alkaloid der in Südamerika vorkommenden Banisteriopsis caapi aus der Familie der Malpighiaceae. Es kommt auch in der auf den Steppen der Mittelmeerländer bis nach Tibet wild wachsenden Steppenraute Peganum Harmala vor und wurde bereits 1847 von FRITSCHE isoliert.

Die Banisteropsis caapi, zu den Kletterpflanzen gezählt, wird von den Eingeborenen des Amazonasgebietes zur Erzeugung von Halluzinationen verwendet. Harmin, ein Indolderivat mit halluzinogener Wirkung, ist also ebenso wie Mescalin pflanzlichen Ursprungs.

b. Chemie.

Nach GIARMAN und FREEDMAN (1965) kann man Harmin als ein Tryptaminderivat betrachten, bei dem die Seitenkette zu einem dritten Ring geschlossen wurde. Harmin hat ferner eine Strukturähnlichkeit mit Serotonin (Abbildung 2).

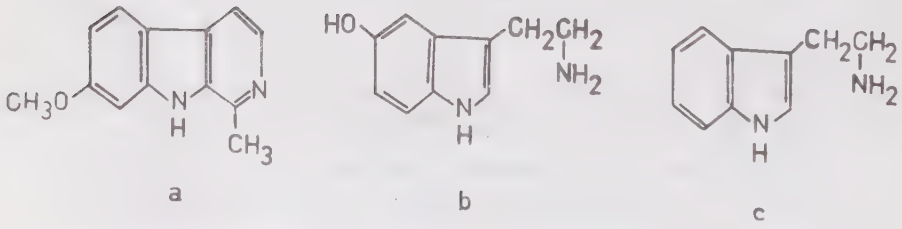


Abb. 2: Strukturformeln von Harmin (a), Serotonin (b) und Tryptamin (c).

c. Pharmakologische Wirkung.

Nach ZETLER (1957) ruft Harmin bei Mäusen Tremor hervor (7 mg/kg s.c.), und dieser Effekt wird zur Prüfung von Antiparkinsonmitteln verwendet; andererseits konnte BERINGER (1929) eine Besserung der Willkürbewegung und Nachlassen des Rigors bei postencephalitischen Folgezuständen sowie bei Paralysis agitans, also Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems, feststellen. Die Besserung der Symptome dauerte jedoch nur eine Stunde an, so daß Harmin als Antiparkinsonmittel keine therapeutische Bedeutung erlangte. Nach ZETLER sind die wirksamsten Antagonisten des Harmin-Tremors LSD, Serotonin und Chlorpromazin. Diese Substanzen greifen am gleichen Substrat wie Harmin an und scheinen hier auf Grund ihrer gemeinsamen Eigenschaft als Indolderivate mit Harmin zu konkurrieren.

Im Tierversuch wurde Harmin bereits 1895 durch TAPPEINER und NEUNER an Fröschen, Meerschweinchen, sowie Kaninchen geprüft und nach seiner auffälligsten Wirkung als Krampfgift bezeichnet.

GUNN (1937) stellte eine ausschließlich zentrale Wirkung des Alkaloids auf das Nervensystem fest. Sie

äußerte sich bei Hunden und Katzen u.a. in anhaltendem Zittern des ganzen Körpers, einem eigenartig steifbeinigen Gang, Zwangsbewegungen und, erst nach hohen Dosen, in epileptiformen Krämpfen, die mit Lähmungserscheinungen verbunden waren. Dabei kommt es zu eindrucksvollen psychischen Veränderungen der höher entwickelten Versuchstiere.

Auch BEER (1939) kommt zu der Auffassung, daß der Ablauf der Harminvergiftung bei der normalen Katze der Wirkung eines zentral erregenden Krampfmittels entspricht. Ein Teil der motorischen Erscheinungen, vor allem das Auftreten klonischer Krämpfe, sowie die konstanten sensorischen bzw. psychischen Veränderungen der Tiere, weisen zweifellos zunächst auf eine Beeinflussung des Großhirns hin. Andererseits zeigen der organische Tremor, die Verlangsamung des Bewegungsablaufes, die Extremitätensteifheit, die Pulsionen und die Veränderungen des Muskeltonus unter Harmin eine unverkennbare Ähnlichkeit mit einer Reihe von Symptomen des Menschen nach Stammganglienschädigung bzw. bei pathologischen Erregbarkeitssteigerungen einzelner Teile des extrapyramidal-motorischen Systems (EPMS),

die den Schluß nahelegt, daß den angeführten motorischen Veränderungen eine unmittelbare erregende Wirkung des Harmins auf das EPMS zugrunde liegt. Harmin ruft an chronisch großhirnlosen Katzen die gleichen motorischen und psychomotorischen Veränderungen hervor wie an intakten Tieren, mit Ausnahme der klonischen Krampfbewegungen. Daraus folgt, daß Harmin, unabhängig von seiner kortikalen Wirkung, unmittelbar am EPMS sowie an anderen subkortikalen, die Bewegungsproduktion und elementare Affektivität beherrschenden Apparaten angreift. Die therapeutische Wirkung des Harmins beim Parkinsonismus besteht daher in einer Steigerung des subkortikalen motorischen und psychischen Bewegungsantriebes (BEER, 1939). Wie bereits oben erwähnt, konnte Harmin wegen seiner kurzen Wirkungsdauer in dieser Richtung keinen dauernden Eingang in die Therapie des Parkinsonismus finden (BERINGER, 1929).

CHEN und CHEN (1939) beobachteten bei Affen einen Körpertremor und einen unsicheren, ataktischen Gang nach Harmingabe. Bei höheren Dosen von Harmin krümmten die Tiere den Rücken, die Extremitäten versteiften sich; dieses Verhalten war gefolgt von tonisch-klonischen Krämpfen.

Unter den Versuchen mit Harmin an Ratten wäre die Arbeit von TEDESCHI u. Mitarb. (1960) zu nennen. Die Ratten wurden 15 Minuten vor der Applikation von 5 mg/kg Tryptamin i.v. mit Harmin (s.c. und p.o.) behandelt. Die angegebene Dosis von Tryptamin rief bei nur 4 % der nicht vorbehandelten Ratten tonisch-klonische Krämpfe hervor. Um den konvulsiven Effekt von Tryptamin zu potenzieren, ergab sich für Harmin eine ED_{50} von 0,02 mg/kg s.c. und 4 mg/kg p.o.. Harmin (s.c.) erwies sich unter dieser Versuchsbedingung als 455mal so stark wie Iproniazid.

d. Biochemische Wirkung.

Harmin ist ein in vivo und in vitro leicht reversibler, kurz wirksamer Monoaminoxydasehemmer. Harmin und Harmalin sind beinahe 100mal so aktiv wie Iproniazid, aber die Hemmung ist nur von kurzer Dauer. PLETSCHER u. BESENDORF (1959) konnten bei Ratten, die mit Harmalin vorbehandelt wurden, eine Schutzwirkung gegenüber Iproniazid über einen Zeitraum bis zu 6 Stunden sehen. WOOLLEY u. SHAW (1957) beschreiben Harmalin auch als einen Serotoninantagonisten. Im isolierten Rattenuterus verhält sich Harmin wie ein Antimetabolit dieses Hormons (WOOLLEY, 1962).

e. Zur Theorie der endogenen Bildung von Harminderivaten bei der Schizophrenie.

Nach einer Theorie von GREINER, NICOLSON u. Mitarb. (1965-66) besteht bei der Schizophrenie ein Defekt der O-Methyltransferase in der Epiphyse, der zu einem anomalen Serotoninstoffwechsel, zu herabgesetzter Melatoninproduktion und unter der Voraussetzung eines möglichen Ringschlusses zur Entstehung von 10-Methoxyharmalan führen soll.

Schaut man sich die Strukturformel von Melatonin oder seinem 6-hydroxylierten Stoffwechselprodukt an (Abbildung 3, S. 24), so könnte es unter Sauerstoffabspaltung theoretisch zur Ringbildung kommen. Wenn der Fehler, wie GREINER u. Mitarb. vermuten, bei der O-Methyltransferase liegt, dann kann aus dem Serotonin in diesem Stoffwechselbereich allenfalls 10-Hydroxy-11-desoxyharmalol bzw. 10-Hydroxy-harmalol entstehen (KANIG und BREYER, 1969). Ob diese Produkte psychotomimetisch wirken, ist bisher nicht bekannt.

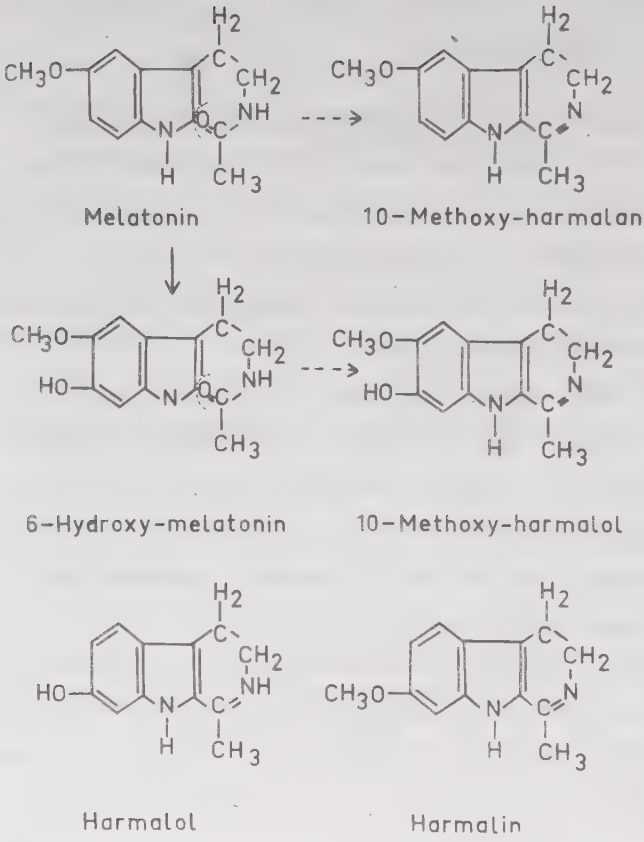


Abb. 3: ——→ nachgewiesene und - - - - - → hypothetische Stoffwechsellage des Melatonins, verglichen mit den Strukturformeln von Harmalol und Harmalin (aus KANIG und BREYER, 1969).

f. Neurophysiologie.

NUNEZ-OLARTE (1959) konnte nach Applikation (i.v., i.m., s.c.) eines Extraktes der Harmindroge bei Kaninchen mit chronisch implantierten epiduralen Elektroden Krampfpotentiale nachweisen. VAN METER u. Mitarb. (1961) beobachteten an Kaninchen nach einer intraarteriellen Injektion (a. vertebralis) von 1 mg Harmin eine EEG-Aktivierung (EEG-arousal) und eine Erhöhung des Serotoninspiegels im Hirnstamm. Eine Injektion in die a. carotis dagegen rief weder ein EEG-arousal noch eine Erhöhung des Serotoninspiegels im Hirnstamm hervor.

Am Nerv-Muskelpräparat (N.ischiadicus- M.gastrocnemius) des Hundes konnten DUTTA und PRADHAN (1962) bei einer intraarteriellen Applikation von 50 - 100 mg Harmin eine deutliche Blockierung der neuro-muskulären Erregungsübertragung feststellen.

IV. Anticholinergische Substanz (Kr-348).

HAAS und JANTOS (1969) untersuchten zwecks Differenzierung der zentralen Wirkungsmechanismen von anticholinergisch wirksamen Stoffen neben Atropin und Akineton^{R} weitere Verbindungen dieser Gruppe (Phenyl-bicycloheptan-carbonsäureester mit verschiedenen Aminoalkyl-Komponenten), die bereits in früheren Versuchen ein gutes Permeationsvermögen in das ZNS gezeigt hatten. Die Ester der Phenyl-bicycloheptancarbonsäure sind zum Teil in weit höherem Maße als Atropin imstande, die Auswirkungen zentral erregender und zentral dämpfender Substanzen zu intensivieren.

Aus dieser Substanzgruppe prüften wir das Kr-348* (Bicyclotropylester oder 2-Phenyl-bicyclo(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure-tropinolester). Diese Substanz ist in ihren antagonistischen Effekten gegenüber Tremorin, tödlichen Gaben von Nikotin sowie Perphenazin bedingten kataleptischen Zuständen anderen vergleichsweise überprüften atropinähnlichen Substanzen überlegen.

---

* Wir danken der Firma KNOLL AG. für das Überlassen von Proben dieser Substanz.

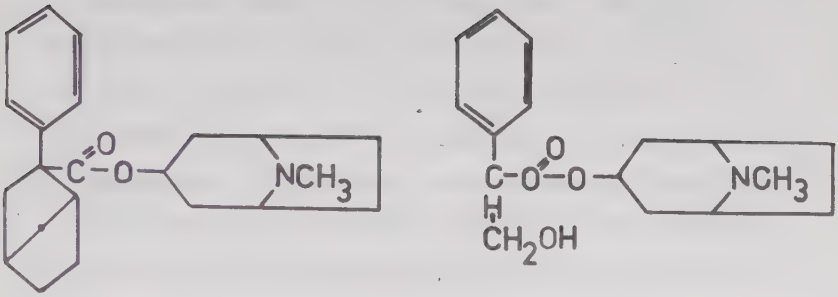
Kr-348 vermag in toxischen Dosen im Gegensatz zu Atropin den Cardiazoleffekt zu steigern. Das anticholinergische Imipramin dagegen begünstigt schon in Dosen von 5 mg/kg s.c. das Auftreten von Cardiazolkrämpfen. Auch die erregende, im EEG als "arousal reaction" und Aktivierung im Neocortex erkennbare, sowie die letale Wirkung von N-Methylamphetamin wird durch Kr-348 - hier allerdings im Gegensatz zu Imipramin - begünstigt. Atropin und Akineton haben hier einen schwächeren Effekt.
Die Wirkung des Amphetamins ist in der Formatio reticularis zu suchen. Die bioelektrische Tätigkeit im Hippocampus wird hingegen durch Amphetamin gehemmt (SAILER, 1957; GREEN, 1954). Dieser Effekt ist in einer Hemmung zentraler Synapsen zu suchen, die sich als Bremse für den Zustrom von afferenten Impulsen zum Hippocampus auswirkt. MARAZZI (1953) hält diese Blockade synaptischer Überträgermechanismen sogar für den wesentlichen Wirkungsmechanismus des Amphetamins (s. auch Kapitel Mescalin: Neurophysiologie). In dieser Hinsicht verhält es sich ähnlich wie Atropin (MARAZZI, 1953). Beim Summationseffekt adrenerger und anticholinerger Substanzen ist außerdem daran zu denken, daß anticholinergische Substanzen den Gehalt des Gehirns an Acetylcholin vermindern (FINK, 1963,1966; GIARMAN und PEPEU, 1962, 1964). Die adrenergen Über-

trägerstellen und adrenergen Überträgersubstanzen erhalten dadurch ein Übergewicht (HAAS u. JANTOS, 1969).

Die Wirkungsorte innerhalb des ZNS sind also nach dem Ausfall der antagonistischen und synergistischen Versuche vor allem im Bereich der tiefer gelegenen Zentren mit bevorzugter Lokalisation in der Formatio reticularis und der Ausstrahlung auf Hippocampus und Corpus striatum zu suchen. Von dort aus findet eine gerichtete Einflußnahme auf den Cortex statt (HAAS und JANTOS, 1969). Bei Kr-348 beträgt die LD_{50} für Mäuse um 90 mg/kg i.p.; diese Menge entspricht gleichzeitig der Krampfdosis (HARDEBECK, 1962).

Wir bezogen diese gut zentral wirksame anticholinergische Substanz deswegen in unsere Untersuchungen mit ein, da von anderen atropinähnlichen, zentral anticholinergischen Substanzen psychotomimetische Eigenschaften beschrieben worden sind (ABOOD und OSTFELD, 1959).

Diese Substanzen erzeugen optische und akustische Halluzinationen, paranoide Wahnideen, hypochondrische Zustände und schwere Gemütsveränderungen. Da durch vor-



Kr-348 (Bicyclotropylester) Atropin

Abb. 4: Strukturformel von Kr-348 verglichen mit der von Atropin.

herige Behandlung mit Physostigmin und anderen cholinergischen Substanzen keine Beeinflussung der zentralen Symptome erzielt werden konnte, neigen die Autoren allerdings zu der Annahme, daß die psychotomimetische Wirkung dieser Substanzen nicht durch die zentralen anticholinergischen Wirkungen bedingt sind.

Bei Ratten konnten sie eine starke Mydriasis, Tachykardie, Hyperämie, Muskelschwäche, Desorientierung und Hyperaktivität beobachten. Physostigmin hatte nur eine geringe Wirkung auf die Muskelschwäche und die Koordinationsstörungen, die zentraler Natur zu sein scheinen, und hatte überhaupt keine Wirkung auf die Hyperaktivität. ABOOD (1958) beschreibt die Wirkung von N-Methyl-3-piperidyl-benzilat dahingehend, daß diese anticholinergische Substanz zur Erzeugung einer Modellpsychose noch besser geeignet sei als Mescalin und LSD. Bei Nagern seien deutliche Verhaltungsstörungen aufgetreten, wie anfängliche Erregung und vermehrte Aktivität, spontanes Quietschen, verminderte Reaktion auf Stimuli, Muskelschwäche und Lethargie.

V. Pantothensäure.

Pantothensäure ist ein Bestandteil des Coenzyms A, das u.a. bei der Umwandlung von Cholin in Acetylcholin (ACh) beteiligt ist. Ein experimenteller Pantothensäuremangel, der durch ein Antivitamin hervorgerufen worden war, hatte beim Menschen eine Muskelschwäche,

vermehrte Reizbarkeit, verstärkte Sehnenreflexe, Tachykardie, orthostatische Hypotension und auch verminderte Aktivität der Nebennieren zur Folge (HODGES et al., 1959).

Pantothensäure, in vitro appliziert, scheint die ACh-Wirkung auf den isolierten Darm der Ratte zu verstärken. Die durch Pantothensäure hervorgerufene Kontraktion wird sowohl durch Atropin als auch durch Papaverin gehemmt. Pantothensäure entfaltet seine Wirkung also teils durch einen ACh-Mechanismus, teils unabhängig von diesem.

KANIG und OESTERLE (1966) prüften die Wirkung von Pantothensäure bei neurotoxischen Vergiftungen. Ihre Wirkung sei allerdings schwierig zu deuten, da sie nicht wie Nicotinsäureamid auf alle geprüften Vergiftungsbilder gleichsinnig, sondern sogar gegensätzlich wirkt. Die Schutzfunktion der Pantothensäure auf die Curarevergiftung war von anderen Autoren mit einer vermehrten Bildung von Coenzym-A und einer dadurch vermehrten ACh-Synthese erklärt worden. Dieser Deutung können sich KANIG und OESTERLE jedoch nicht anschließen, da erstens genügend Coenzym-A in der Zelle vorhanden sei und zweitens der Antidoteffekt schnell

ablaufe. Hier würde es sich vielmehr um eine Konkurrenz der Substanzen an der motorischen Endplatte handeln, die zugunsten der Panthothensäure ausfiele.

Ein ähnlicher Antidoteffekt läßt sich auch bei der experimentellen Thiamin-Vergiftung nachweisen. Nach Vergiftung mit 3-Acetylpyridin (3-AP) zeigten Ratten jedoch kein günstiges Ansprechen auf Pantothensäure. Die Vergiftungssymptome wurden vielmehr beschleunigt und verstärkt. Aus diesen Befunden geht hervor, daß Pantothensäure offenbar eine membranaffine Wirkung hat, die sich einmal als Schutzeffekt, wie z.B. bei der Curare- und Vitamin B_1-Vergiftung, bemerkbar macht und auf der anderen Seite, z.B. bei der 3-AP-Vergiftung, eine Verstärkung der Wirkung hervorruft (KANIG und OESTERLE, 1966).

KANIG und OESTERLE (1966) untersuchten ferner die Eigenwirkung der Pantothensäure in hohen Dosen. Bei einer Dosierung von 3 g/kg waren bei Ratten keine auffallenden Symptome festzustellen. Erst bei einer Dosierung von 5 g/kg waren die Tiere für einige Stunden sediert.

VI. Nicotinsäure und Nicotinsäureamid.

Wegen des hohen Kohlenhydratumsatzes im Zentralnervensystem sind die Co-dehydrogenasen, die Nicotinsäureamid enthalten, hier von besonderer Bedeutung. Die Funktion dieser Cofaktoren ist die Übertragung von Wasserstoff bei zahlreichen Reaktionen. Es ist daher verständlich, daß es bei massiven Störungen im Stoffwechsel dieser Co-Faktoren zu psychischen und neurologischen Ausfällen kommt.

Bei psychotischen Zuständen besteht jedoch außer bei der Pellagra, beim Hartnup-Syndrom oder bei massiver Behandlung mit INH bisher kein Anhalt, daß der Stoffwechsel der Pyridinnucleotide gestört ist, und doch wird seit mehreren Jahren über Therapieerfolge berichtet, die nicht auf die eben genannten Ursachen zurückgeführt werden können. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, haben LENZ sowie HOFFER und Mitarb. unabhängig voneinander im Jahre 1952 mit der oralen Gabe dieses Vitamins zur Behandlung der Schizophrenie begonnen. Als Wirkungsmechanismen werden von HOFFER und Mitarb. u.a. folgende Möglichkeiten diskutiert:

1. Eine Steigerung der Hirndurchblutung, die allenfalls für die Nicotinsäure anzunehmen wäre.

2. Das Wegfangen von Methylgruppen. Dadurch könne die Bildung der aus dem Tyrosin- und Tryptophanstoffwechsel hypothetisch ableitbaren psychotomimetischen Substanzen gehemmt werden.

3. Sedierende Eigenschaften der Nicotinsäure und ihres Amids.
Nach KANIG und OESTERLE (1966) sind bei der Ratte mindestens 250 mg/kg Nicotinsäure oder 500 mg/kg Nicotinsäureamid i.p. zur Sedierung notwendig. Auf einen 7o kg schweren Menschen umgerechnet, müßte also eine Dosis von 17,5 g Nicotinsäure oder 35 g Nicotinamid parenteral verabreicht werden, um denselben Effekt zu erzielen. Nun ist allerdings zu bedenken, daß einerseits die Dosisrelation bei den meisten Substanzen in der Tierreihe mit zunehmender Körpergröße abnimmt, andererseits aber bei oraler Gabe wesentlich höhere Dosen erforderlich sind als bei parenteraler Applikation. Es erscheint daher zweifelhaft, ob beim Menschen 3 g Nicotinsäure oder Nicotinamid pro Tag ausreichen, um einen sedierenden Effekt zu erzielen.

4. Wie schon erwähnt, wird von HOFFER u. Mitarb. (1957) schließlich noch ein direkter Antagonismus dieser Vitamine gegen die angenommenen "schizophrenen" Toxine diskutiert.

Von einer anderen Fragestellung ausgehend, hatten KANIG und OESTERLE (1966) die Schutzwirkung von Nicotinsäureamid auf die Vergiftung der Ratte mit Thiamin und d-Tubocurarin geprüft; dabei stellten sie fest, daß nicht nur Pantothensäure (s.o.) sondern auch Nicotinsäureamid bei beiden Vergiftungszuständen als Schutzstoff fungieren kann, wenn man es eine halbe Stunde vor einer sicher tödlichen Dosis Thiamin oder d-Tubocurarin verabreicht. Da diese Wirkung zunächst noch nicht metabolisch erklärt werden könne, würde vielleicht ein Kompetitionsmechanismus an den motorischen Endplatten vorliegen. Diese Befunde waren eine Anregung, diese Versuchsanordnung auch als Modell zur Testung eines eventuellen Schutzeffektes von Nicotinsäureamid oder Nicotinsäure auf die Vergiftung der Ratte mit psychotomimetischen Substanzen zu benutzen.

VII. Vitamin B_6 (Pyridoxin).

Zur Vitamin B_6-Gruppe gehören Pyridoxol (Pyridoxin i. e.S.), Pyridoxamin und Pyridoxal. Alle werden schließlich im Körper in Pyridoxal-5-phosphat umgewandelt, das als Coenzym von Aminosäure-Decarboxylasen und -Transaminasen wirkt. Ein Mangel an Vitamin B_6 macht

sich bei Mensch und Tier in erster Linie in Symptomen von Seiten des Nervensystems bemerkbar (KANIG, 1966).

Das zur Phosphorylierung der B_6-Vitamine benötigte Ferment, die Pyridoxalphosphokinase, kommt in besonders hoher Aktivität im Gehirn vor. Seine Aktivität kann durch verschiedene zentrale Stimulantien gehemmt werden, insbesondere durch unsubstituierte Hydrazine und Pyridoxalhydrazone (zit. n. BILODEAU, 1965). Als Folge dieses Eingriffs treten Krämpfe auf.

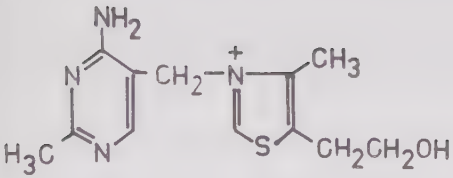
Da Vitamin B_6 unter bestimmten Bedingungen eine antikonvulsive Eigenschaft besitzt, nahmen wir es in unsere Untersuchungsreihe mit auf. Bei der Vergiftung mit den drei genannten psychotomimetischen Substanzen waren nämlich Krämpfe oder krampfähnliche Zustände aufgetreten.

Als Angaben für die Letaldosis bei Versuchen mit Ratten konnten wir lediglich 5ooo mg/kg bei oraler und 658 mg/kg bei i.m. Applikation finden (PFLEGER, 1964).

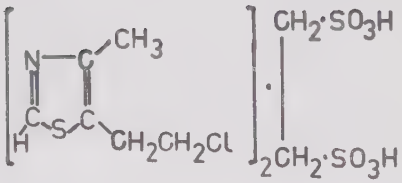
VIII. Chlorethiazol (Hemineurin, Distraneurin^R).

Bei pharmakologischen Untersuchungen über die Bruchstücke von Vitamin B_1 (Thiamin) ließ der Thiazol-

anteil zentral dämpfende Effekte erkennen. Von den hieraus synthetisierten Substanzen zeigte Chlorethiazol (s. Abbildung 5) die günstigste therapeutische Wirkung.



Thiamin



Chlorethiazol

Abb. 5: Strukturformeln von Thiamin und Chlorethiazol.

Als Indikation gelten vor allem das Delirium tremens und der Status epilepticus. Chlorethiazol ist bei Delirien allen anderen Behandlungsmethoden überlegen.

Bemerkenswert ist, daß selbst bei hoher Dosierung keine Atemdepression auftritt (zit. n. KANIG, 1968).

Wir haben das Chlorethiazol wegen seiner antikonvulsiven aber auch insbesondere wegen seiner antideliriogenen Wirkung in unsere Versuchsreihe mit einbezogen.

C. METHODIK

I. Pharmakologisch

Für unsere Versuche verwendeten wir ausschließlich männliche und weibliche Wistar-Ratten im Alter von 45 - 90 Tagen. Die Tiere stammten aus dem Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover. Als Futter wurde "altromin"-R der Firma Alt-Rogge verwendet. Die Versuchstiere wurden in verzinkten Stahlkäfigen mit automatischem Futternachschub und automatischer Wasserzufuhr sowie automatischer Entfernung der Exkremente gehalten.

Die neurotoxischen (psychotomimetischen) Substanzen und die als Antidote dienenden B-Vitamine bzw. eines ihrer Derivate wurden in Erlenmeyerkölbchen eingewogen und als 5 %ige Lösung angesetzt. Die Harminchloridlösungen mußten wir - wegen der geringeren Löslichkeit von Harmin in Wasser - 2,5 %ig ansetzen (25 mg/ml). Da Harminchlorid in heißem Wasser leichter löslich ist, erwärmten wir den Ansatz vorsichtig. Die Applikation aller verwendeten Substanzen erfolgte ausschließlich intraperitoneal.

Wir beobachteten die Tiere (in jeder Gruppe 8 - 10) mehrere Stunden nach dem Beginn der akuten Vergiftungssymptome, bis sie in "Lethargie" oder in einen "katatonieähnlichen Stupor" verfielen. Die Versuchstiere wurden hierauf zur weiteren Überwachung der Überlebenszeit in die oben beschriebenen Stahlkäfige und zwar in diesen Fällen in Einzelkäfige gebracht.

Die B-Vitamine wurden in einer Dosierung von 5oo mg/kg Körpergewicht, das Chlorethiazol 25 mg/kg, 30 Minuten vor der Applikation der jeweiligen neurotoxischen Substanz i.p. injiziert und hatten entweder eine abschwächende oder verstärkende Wirkung auf die Ver-

giftung. Diese verstärkenden oder abschwächenden Wirkungen der B-Vitamine bzw. des Chlorethiazols wurden auch bei gleichzeitiger Applikation der neurotoxischen Substanz untersucht. In einer dritten Versuchsanordnung wurde das "Antidot" erst injiziert, nachdem die ersten Symptome der akuten Vergiftung beobachtet werden konnten. (Die ersten Symptome der Intoxikation zeigten sich bei allen drei neurotoxischen Substanzen in einem nach ungefähr 3-5 Minuten auftretenden Tremor.)

Zur Beobachtung der antagonistischen bzw. synergistischen Effekte wurden die Versuche meist bei 5 Ratten gleichzeitig angestellt, die mit derselben Dosis und unter derselben Versuchsbedingung (vorherige, gleichzeitige oder erst nach dem Auftreten der Symptome erfolgende Applikation des jeweiligen "Antidots") behandelt wurden. Eine sechste Ratte wurde als Kontrolltier jeweils nur mit der neurotoxischen Substanz allein behandelt, um die durch die "Antidote" hervorgerufenen Symptomänderungen nochmals vergleichen zu können. Zur genauen Beobachtung wurden die Tiere während des Ablaufs der Versuche in oben offenen, runden Glaskäfigen mit aufgesetzten, grobmaschigen, verzinkten Deckeln für die Dauer der Versuche gehalten.

II. Neurophysiologisch

Zur Klärung der Frage, ob die Harminkrämpfe und die durch Mescalin hervorgerufenen neurologischen Symptome zentralen Ursprungs sind, unternahmen wir zusätzlich zu unseren pharmakologischen noch weitere neurophysiologische Untersuchungen.

Die bioelektrische Aktivität wurde zu diesem Zwecke von den intubierten, curarisierten und künstlich beatmeten Ratten vor und nach i.p. Verabreichung von Mescalin und Harmin abgeleitet. Mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes wurden rostfreie Stahl- oder Silberelektroden im Cortex und in subcorticalen Gebieten (Formatio reticularis, Hippocampus, N. Amygdalae) befestigt. Wir haben den Atlas und die Parameter von FIFKOVA u. MARSALA (1967) benutzt. Die Elektroden waren meist bipolar. Die Ableitungen erfolgten mittels eines 12- oder 16-Kanal-EEG-Gerätes der Firma Schwarzer, München. Eine "arousal reaction", durch periphere Reizung ausgelöst, bewies die richtige Stellung der Elektroden im Hippocampus (Auslösung des typischen θ-Rhythmus). Zum Nachweis der richtigen Stellung der

anderen subcorticalen Elektroden wurde das mit 10 %iger Formalinlösung fixierte Gehirn aufgeschnitten und die gezielten Gebiete autoptisch verifiziert (Einzelheiten siehe MORTILLARO u. EMSER, 1969).

III. Beurteilung und Auswertung.

Aufgrund unserer Beobachtungen können wir verallgemeinernd sagen, daß die Tiere, die die ersten 2 Stunden der akuten Phase der Mescalin- und Harminvergiftung überlebten, auch den übrigen Teil der Vergiftungszeit relativ gut überstanden. Im Unterschied dazu gingen die Tiere bei der Vergiftung mit dem atropinähnlichen Bicyclotropylester (Kr-348) in mehreren Fällen erst nach einigen Tagen ein. Zur Feststellung einer antagonistischen bzw. synergistischen Wirkung der B-Vitamine bzw. des Chlorethiazols wurden vorwiegend der Einfluß auf die Überlebenszeit und das Krampfgeschehen gewertet. In Tabelle 1 sind die Bewertungen der Symptome zusammengestellt, die unter dem Einfluß der "Antidote" auf die Vergiftung mit den neurotoxischen Substanzen beobachtet wurden.

Einfluß der "Antidote"	Bewertungs-ziffer:
es überleben alle Ratten bei einer MLD oder einer darüber hinausgehenden Dosis	Ü + 2
es überleben mehr Ratten bei einer MLD oder darüber hinausgehender Dosis als ohne Antidot	Ü + 1
es sterben mehr Ratten als ohne Antidot	Ü - 1
alle Ratten sterben; auch bei einer unter der MLD liegenden Dosis	Ü - 2
Symptome deutlich abgeschwächt	S + 1
Symptome deutlich verstärkt	S - 1
Symptome verkürzt auftretend oder verspätet einsetzend oder Überlebenszeit verlängert	D + 1
Dauer der Symptome verlängert oder Überlebenszeit verkürzt	D - 1
keine Veränderung	Ø

Tabelle 1: Bewertung des antagonistischen bzw. synergistischen Effektes der B-Vitamine bzw. des Chlorethiazols.

Wenn bei einer Versuchsgruppe mehrere Einflüsse gleichzeitig zu beobachten waren, wurden die Bewertungsziffern zum Schluß addiert bzw. subtrahiert, um eine möglichst eindeutige summarische Bewertung zu erzielen.

D. ERGEBNISSE

I. Mescalin

a. Versuche mit der minimalen letalen Dosis (MLD).

In Vorversuchen wurde die MLD (minimale letale Dosis) mit 250 - 260 mg/kg ermittelt. Mit dieser Dosis wurden insgesamt 11 Tiere behandelt (9 weibl., 2 männl.) mit einem Durchschnittsgewicht von 170 g und einem durchschnittlichen Alter von 88 Tagen. Von den 11 Tieren überlebten 8 länger als 1 Stunde. Es wurden folgende Symptome beobachtet: nach 3 Minuten Unruhe, feinschlägiger Tremor, Piloerektion; Tremor allmählich gröber werdend; 5 - 10 Minuten nach Beginn der Applikation grobschlägiger Tremor; die Ratten stellen sich auf die Hinterbeine, wobei diese gespreizt gehalten werden, in ähnlicher Weise wie bei Tieren, die auf eine abschüssige, glatte Ebene gebracht werden; die Vorderbeine bleiben dabei angewinkelt. Auf dem Höhepunkt der Intoxikation, meist 1/4 bis 1/2 Stunde nach der Applikation, Cyanose und vereinzelte Schreie; hierauf allmählicher Übergang in starke Sedierung mit weiterem, sporadisch auftretendem Tremor. Die Symptome können bis 2 Stunden nach der Applikation beobachtet werden. Die Sedierung dauert mehrere Stunden.

b. Versuche mit der minimalen effektiven Dosis (MED).

In Vorversuchen wurde die MED (minimale effektive Dosis) mit 180 - 190 mg/kg ermittelt. Mit 190 mg/kg wurden 8 Tiere (7 weibl., 1 männl.) mit einem Durchschnittsgewicht von 165 g und einem durchschnittlichen Alter von 72 Tagen behandelt. Es wurden folgende Symptome beobachtet: nach mehreren Minuten auftretende Unruhe, ungezielte Bewegungen, Lordose durch Erschlaffen der Rückenhaltemuskulatur beim Aufstützen gegen die Glaswand des Käfigs; die Tiere stellen sich auf die gespreizten Hinterbeine bei gleichzeitig angewinkelten Vorderbeinen, wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben wurde. Während der akuten Phase tritt ein grobschlägiger Tremor auf, hierauf folgt nach 1 Stunde Sedierung; diese hält einige Stunden an.

c. Neurophysiologische Untersuchung.

Bei intraperitonealer Verabreichung von Mescalin (190 - 250 mg/kg) war nur ein aktivierender Einfluß im Elektroencephalogramm nachweisbar (s. Abbildung 6).

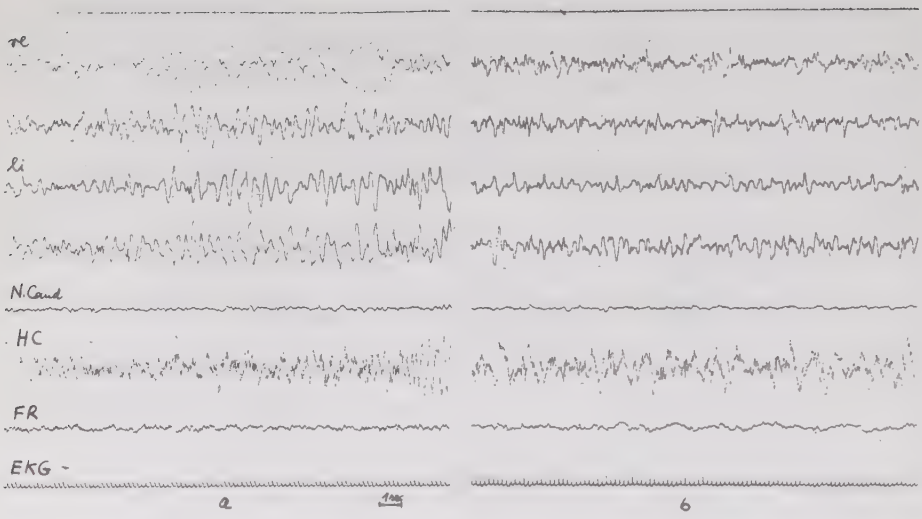


Abb. 6: a.: EEG vor, b.: 30 min. nach 250 mg/kg Mescalin. Leichte Desynchronisation in corticalen Regionen; diskrete bis leichte Synchronisationstendenz im Hippocampus.

N.caud. = Nucleus caudatus
HC = Hippocampus
FR = Formatio reticularis

In keinem einzigen Fall konnten wir bei 10 Versuchstieren Krampfpotentiale beobachten. Obgleich Nicotinsäure im pharmakologischen Versuch, 30 Minuten vor dem Mescalin injiziert, eine ausgezeichnete antagonistische

Wirkung gezeigt hatte, war jedoch im EEG keine Veränderung zu beobachten. Das mit dem EEG gleichzeitig abgeleitete EKG zeigte bei einer höheren Dosierung von Mescalin eine deutliche Verlangsamung der Herzfrequenz an.

d. Versuche mit B-Vitaminen als Antidote.

1. Pantothensäure.

Pantothensäure zeigte in jeder Versuchsgruppe eine Antidot-Wirkung, die beste bei gleichzeitiger Applikation von Mescalin (s. Tab. 2). Auch bei einer über der MLD liegenden Dosis war ein gleich guter Antidoteffekt zu beobachten (s. Tab.2 (b)).

	Mescalin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation d.Pantothensäure vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
a	260 (MLD)	Ü+1	+1	Ü+1 S+1 D+1	+3	D+1 S+1	+2
b	280 (MLD)	Ü+1	+1	Ü+1 S+1 D+1	+3	D+1 S+1	+2
c	190 (MED)	S+1	+1	S+1	+1	S+1	+1

Tab. 2: Wirkung von Pantothensäure (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Mescalin.

2. Nicotinsäureamid.

Nicotinsäureamid zeigte lediglich einen Antidoteffekt, wenn es 1/2 Stunde vor der Applikation einer MLD Mescalin verabreicht worden war. In allen anderen Gruppen war entweder kein Effekt oder eine mehr oder weniger deutliche Verstärkung der Symptome zu beobachten. (s. Tab. 3).

Mescalin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation von Nicotinsäureamid					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
260 (MLD)	D+1	+1	D-1	-1	Ü-2 D-1	-3
190 (MED)	Ø	Ø	Ø	Ø	D-1	-1

Tab. 3: Wirkung von Nicotinsäureamid (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Mescalin.

3. Nicotinsäure.

Bei vorheriger Applikation von Nicotinsäure tritt die deutlichste Schutzwirkung gegen die Mescalinvergiftung auf. Auch bei gleichzeitiger Applikation konnte die Dosis auf 290 mg/kg Mescalin gesteigert werden, und doch überlebten alle Tiere. Bei nachfolgender Applikation von Nicotinsäure zeigte sich sowohl bei der MLD als auch bei der MED dagegen eine Verstärkung der Symptome (s. Tab. 4).

Mescalin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation d.Nicotinsäure					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
280-290 (MLD)	Ü+1 S+1 D+1	+3	S+1 Ü+1	+2	Ü-1	-1
190 (MED)	S+1	+1	S+1	+1	S-1	-1

Tabelle 4: Wirkung von Nicotinsäure (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Mescalin.

4. Pyridoxin.

Ein Effekt von Pyridoxin ist bei vorheriger oder gleichzeitiger Gabe nicht einheitlich; eine Applikation erst nach Auftreten von Symptomen sowohl nach einer MLD als auch einer MED Mescalin hatte den Tod fast aller Tiere, und zwar mit deutlich verstärkter Symptomatik, zur Folge (s. Tab. 5).

Mescalin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation von Pyridoxin					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
250 (MLD)	S-1	-1	Ø	Ø	Ü-1 S-1 D-1	-3
190 (MED)	Ø	Ø	S+1	+1	Ü-1 S-1 D-1	-3

Tabelle 5: Wirkung von Pyridoxin (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Mescalin.

5. Chlorethiazol.

Bei der MLD und MED von Mescalin hatte eine vorherige Applikation von 25 mg/kg Chlorethiazol eine deutliche Schutzwirkung. Eine Gabe von 25 mg/kg Chlorethiazol erst nach Auftreten der Vergiftungssymptome hatte sowohl bei der MLD als auch bei der MED eine Verstärkung der Symptomatik zur Folge (s. Tab. 6).

Mescalin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation v.Chlorethiazol					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
250 (MLD)	Ü+1 S+1	+2	ø	ø	Ü-1 S-1 D-1	-3
190 (MED)	S+1	+1	ø	ø	S-1	-1

Tabelle 6: Wirkung von Chlorethiazol (25 mg/kg) auf die Vergiftung mit Mescalin.

II. Harmin.

a. Versuche mit der minimalen letalen Dosis (MLD).

In Vorversuchen wurde die MLD (minimale letale Dosis) mit 110 - 120 mg/kg ermittelt. Mit dieser Dosis wurden insgesamt 9 Tiere behandelt (5 weibl., 4 männl.) mit einem Durchschnittsgewicht von 208 g und einem durchschnittlichen Alter von 82 Tagen. Von den 9 Tieren starben 2 nach 10 Minuten, der Rest überlebte meist 2 Stunden nicht. Es wurden folgende Symptome beobachtet: nach einigen Minuten Tremor, sich vergröbernd bis zum Übergehen in myoklonische Zuckungen; kurz vor dem generalisierten Krampfanfall Schreie; während des generalisierten Krampfanfalls Zähneknirschen, Zungenbiß, Hypersalivation mit Schaumbildung; hierauf 1 Stunde nach der Applikation feinschlägiger Tremor bei anhaltender Seitenlage, vereinzelt unterbrochen durch sporadische Zuckungen. Dieser Zustand dauerte einige Stunden an.

b. Versuche mit der minimalen effektiven Dosis (MED).

In Vorversuchen wurde die MED (minimale effektive Dosis) mit 50 - 60 mg/kg ermittelt. Mit 60 mg/kg wurden 11 Tiere (6 weibl., 5 männl.) mit einem

Durchschnittsgewicht von 211 g und einem durchschnittlichen Alter von 74 Tagen behandelt. Es wurden folgende Symptome beobachtet: Ab 4 Minuten nach der Applikation feinschlägiger, gröber werdender Tremor; hierauf kurz andauernde Streckkrämpfe, wobei die Tiere sich mit gespreizten Hinterextremitäten gegen die Glaswand stemmen. Die tonischen Krämpfe werden von myoklonischen Zuckungen abgelöst; diese Zuckungen scheinen in den Vorderextremitäten verstärkt aufzutreten. Die Dauer der Symptomatik beträgt 1 1/2 - 2 Stunden.

c. Neurophysiologische Untersuchung.

Das EEG zeigte unter Harminwirkung eine deutliche Krampfaktivität (Schwelle ca. 100-110 mg/kg), die sich zuerst im Cortex andeutete und von da aus subcortical ausbreitete (s. Abb. 7). Im Hippocampus konnten wir keine sichere Krampfaktivität nachweisen. Pantothensäure, gleichzeitig mit Harmin injiziert, hatte keinen eindeutigen Schutzeffekt im pharmakologischen Versuch. Im EEG konnten wir keine Veränderungen feststellen.

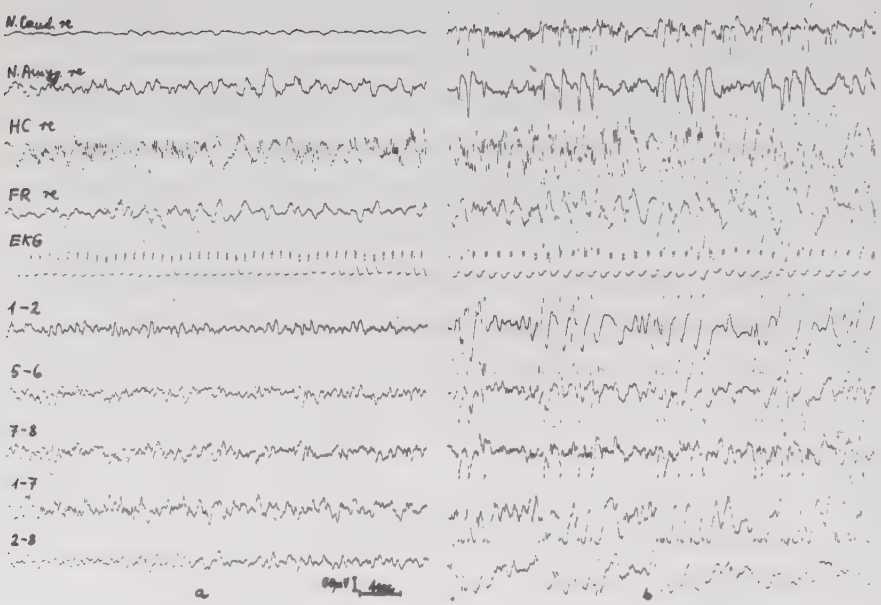


Abbildung 7: a.: EEG vor, b.: 10 min. nach 100 mg/kg Harmin. Diffuse, generalisierte Krampfaktivität mit einem Maximum in corticalen Hirngebieten.

N. Amygd. = Nucleus amygdalae

N. Caud. = Nucleus caudatus

HC = Hippocampus

FR = Formatio reticularis

d. Versuche mit B-Vitaminen als Antidote.

1. Pantothensäure.

Ein Schutzeffekt bei gleichzeitiger Applikation von Pantothensäure ließ sich lediglich bei einer MLD von Harmin erkennen; zwar überlebten alle Tiere, zeigten jedoch die gleiche Symptomatik wie die mit Harmin allein behandelten. Eine Verstärkung der Symptomatik konnte auch hier wieder bei nachfolgender Gabe beobachtet werden.

Harmin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation d.Pantothensäure					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
110 (MLD)	ø	ø	Ü+1	+1	D-1	-1
50 - 60 (MED)	ø	ø	ø	ø	S-1	-1

Tabelle 7: Wirkung von Pantothensäure (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Harmin.

2. Nicotinsäureamid.

Ein Schutzeffekt von Nicotinsäureamid gegen eine MLD von Harmin ließ sich nur bei vorheriger Gabe erkennen. In allen anderen Versuchsgruppen konnte kein Effekt nachgewiesen werden.

Harmin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation von Nicotinsäureamid						
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ	
110 (MLD)	S+1	+1	Ø	Ø	Ø	Ø	
50 (MED)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	

Tabelle 8: Wirkung von Nicotinsäureamid (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Harmin.

3. Nicotinsäure.

Nicotinsäure hatte, gleichzeitig mit einer MLD Harmin verabfolgt, eine deutliche Schutzwirkung. Von 6 Ratten überlebten 3 und zeigten eine abgeschwächte Symptomatik. Auch bei nachheriger Gabe überlebten alle Tiere (s. Tab. 9).

Harmin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation d.Nicotinsäure					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
11o (MLD)	ø	ø	Ü+1 S+1	+2	Ü+2	+2
5o (MED)	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Tabelle 9: Wirkung von Nicotinsäure (5oo mg/kg) auf die Vergiftung mit Harmin.

4. Pyridoxin.

Bei vorheriger Gabe von Pyridoxin wurde eine deutlich verstärkte Giftwirkung von Harmin beobachtet. Die Versuchstiere zeigten eine verstärkte Symptomatik bei verkürzter Überlebenszeit. Bei gleichzeitiger Applikation ergab sich zwar keine Veränderung hinsichtlich Überlebenszeit und Stärke der Symptomatik, es wurde aber zusätzlich noch ein Exophthalmus und eine Piloerektion beobachtet.

Harmin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation v. Pyridoxin					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
110 (MLD)	S-1 D-1	-2	Ø	Ø	Ø	Ø
50 (MED)	S-1	-1	Ø	Ø	Ø	Ø

Tabelle 1o: Wirkung von Pyridoxin (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Harmin.

5. Chlorethiazol.

Bei einer MLD Harmin wurde bei allen Applikationsarten von Chlorethiazol eine deutliche Schutzwirkung sowohl hinsichtlich Überlebensrate als auch Symptomatik beobachtet. Bei einer MED Harmin ließ sich auch eine Schutzwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Chlorethiazol nachweisen.

Harmin mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation von Chlorethiazol					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
110 (MLD)	Ü+1 S+1	+2	S+1 D+1 Ü+1	+3	S+1 D+1 Ü+1	+3
60 (MED)	ø	ø	S+1	+1	ø	ø

Tabelle 11: Wirkung von Chlorethiazol (25 mg/kg) auf die Vergiftung mit Harmin.

III. Anticholinergische Substanz (Kr-348).

a. Versuche mit der minimalen letalen Dosis (MLD).

In Vorversuchen wurde die MLD (minimale letale Dosis) mit 150 mg/kg ermittelt. Mit dieser Dosis wurden insgesamt 9 Tiere behandelt (5 männl., 4 weibl.) mit einem Durchschnittsgewicht von 159 g und einem durchschnittlichen Alter von 64 Tagen. Von den 9 Tieren starben 3 nach 20 Minuten, 2 erst nach zwei Tagen. Es wurden folgende Symptome beobachtet: nach 5 Minuten Unruhe, Tachypnoe, Muskelschwäche und Ataxie; nach 10 Minuten Rollbewegungen um die Körperlängsachse, hierauf Seitenlage unter tonisch-klonischen Zuckungen; von den Tieren starben 3 an akuter Atemnot, bei den übrigen konnte man noch nach Stunden eine Schnappatmung beobachten. Diese hatten eine verzögerte Überlebenszeit und gingen erst nach zwei Tagen ein.

b. Versuche mit der minimalen effektiven Dosis (MED).

In Vorversuchen wurde die MED (minimale effektive Dosis) mit 50 mg/kg ermittelt. Mit 50 mg/kg wurden 5 Tiere (5 weibl.) mit einem Durchschnittsgewicht von 164 g und einem durchschnittlichen Alter von

63 Tagen behandelt. Es wurden folgende Symptome beobachtet: nach 5 Minuten Unruhe, Tachypnoe, Ataxie, Muskelschwäche, verlangsamter Bewegungsablauf, hierauf starke Sedierung. Dauer der akuten Phase 45 Minuten; Dauer der Sedierung mehrere Stunden.

c. Versuche mit B-Vitaminen als Antidote.

1. Pantothensäure.

Bei vorheriger, gleichzeitiger und nachheriger Applikation von Pantothensäure gegen die Vergiftung mit einer MLD von Kr-348 konnten wir jeweils eine verstärkende Wirkung beobachten, und zwar war nicht nur die Überlebenszeit stark verkürzt, sondern auch die Symptomatik war verstärkt. Auch bei einer MED von Kr-348 hatte Pantothensäure eine Verstärkung der Symptomatik in allen drei Gruppen zur Folge.

Kr-348 mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation d.Pantothensäure					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
150 (MLD)	D-1 S-1	-2	D-1 S-1	-2	D-1 S-1	-2
50 (MED)	S-1	-1	S-1	-1	Ü-1 S-1	-2

Tabelle 12: Wirkung von Pantothensäure (5oo mg/kg) auf die Vergiftung mit Kr-348.

2. Nicotinsäureamid.

Bei gleichzeitiger und nachfolgender Gabe von Nicotinsäureamid konnten wir bei der MLD von Kr-348 eine verkürzte Überlebenszeit beobachten. Eine äußerst verkürzte Überlebenszeit von durchschnittlich 8 Minuten konnten wir bei gleichzeitiger Applikation feststellen. Auch bei einer MED zeigte sich bei allen Applikationsarten eine verstärkte Wirkung durch Nicotinsäureamid.

Kr-348 mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation v.Nicotinsäureamid					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
150 (MLD)	D-1	-1	D-1 S-1 Ü-1	-3	D-1 S-1 Ü-1	-3
50 (MED)	D-1	-1	D-1	-1	D-1	-1

Tabelle 13: Wirkung von Nicotinsäureamid (500 mg/kg) auf die Vergiftung mit Kr-348.

3. Nicotinsäure.

Bei allen Applikationsarten, insbesondere bei nachfolgender Gabe, zeigte sich bei einer MLD von Kr-348 eine verstärkte Wirkung.

Kr-348 mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation v. Nicotinsäure					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
150 (MLD)	S-1	-1	D-1	-1	D-1 S-1	-2

Tabelle 14: Wirkung von Nicotinsäure (5oo mg/kg) auf die Vergiftung mit Kr-348.

4. Chlorethiazol.

Bei vorheriger Applikation hat Chlorethiazol eine deutliche Schutzwirkung bei der Vergiftung mit der MLD von Kr-348. Von insgesamt 5 Ratten überlebten zwei, die Symptomatik war abgeschwächt. Auch bei den anderen Applikationsarten ließ sich eine Schutzwirkung nachweisen.

Kr-348 mg/kg	Bewertungsziffern bei Applikation v.Chlorethiazol					
	vorher	Σ	gleichzeitig	Σ	nachher	Σ
150 (MLD)	Ü+1 S+1	+2	S+1	+1	S+1	+1

Tabelle 15: Wirkung von Chlorethiazol (25 mg/kg) auf die Vergiftung mit Kr-348.

IV. Zusammenfassung der pharmakologischen Ergebnisse.

	Applikation		
	vorher	gleichzeitig	nachher
I. Pantothensäure gegen Mescalin			
MLD	+1	+3	+2
MED	+1	+1	+1
II. Nicotinamid gegen Mescalin			
MLD	+1	-1	-3
MED	Ø	Ø	-1
III. Nicotinsäure gegen Mescalin			
MLD	+3	+2	-1
MED	+1	+1	-1
IV. Pyridoxin gegen Mescalin			
MLD	-1	Ø	-3
MED	Ø	+1	-3
V. Chlorethiazol gegen Mescalin			
MLD	+2	Ø	-3
MED	+1	Ø	-1
I. Pantothensäure gegen Harmin			
MLD	Ø	+1	-1
MED	Ø	Ø	-1
II. Nicotinamid gegen Harmin			
MLD	+1	Ø	Ø
MED	Ø	Ø	Ø
III. Nicotinsäure gegen Harmin			
MLD	Ø	+2	+2
MED	Ø	Ø	Ø
IV. Pyridoxin gegen Harmin			
MLD	-2	Ø	Ø
MED	-1	Ø	Ø
V. Chlorethiazol gegen Harmin			
MLD	+2	+3	+3
MED	Ø	+1	Ø

Fortsetzung S. 65.

	Applikation vorher	gleichzeitig	nachher
I. Pantothensäure gegen Kr-348			
MLD	-2	-2	-2
MED	-1	-1	-2
II. Nicotinamid gegen Kr-348			
MLD	-1	-3	-3
MED	-1	-1	-1
III. Nicotinsäure gegen Kr-348			
MLD	-1	-1	-2
IV. Chlorethiazol gegen Kr-348			
MLD	+2	+1	+1

Tabelle 16: Summen der Bewertungsziffern der "Antidot"-Wirkung.

Bei der Zusammenfassung der pharmakologischen "Antidot"-Wirkung von Vitaminen aus dem B-Komplex bzw. eines ihrer Derivate gegen die Mescalinvergiftung kann der beste Schutzeffekt bei Applikation der Pantothensäure beobachtet werden. Pantothensäure zeigte in jedem Fall eine Schutzwirkung, die beste bei gleichzeitiger Applikation mit Mescalin. Auch bei nachfolgender Applikation zeigte Pantothensäure, im Gegensatz zu den übrigen Vitaminen bzw. eines ihrer Derivate, noch einen guten Schutzeffekt. Nicotinsäure erwies sich besonders bei vorheriger, aber auch bei gleichzeitiger Applikation als gutes "Antidot", das Amid ließ dagegen nur bei vorheriger Applikation einen Schutzeffekt erkennen. Chlorethiazol hatte

nur bei vorheriger Applikation einen Schutzeffekt. Bei nachheriger Applikation hatten Nicotinsäureamid, Pyridoxin und Chlorethiazol eine deutlich verstärkte, Nicotinsäure jedoch nur eine leicht verstärkte Giftwirkung zur Folge.

Bei der Vergiftung mit Harmin hatte Pantothensäure keine nennenswerte Schutzwirkung, eine nachfolgende Applikation rief eher eine Verstärkung der Symptome hervor. Nicotinsäure zeigte dagegen bei gleichzeitiger und nachfolgender Applikation einen guten Schutzeffekt, wogegen das Nicotinsäureamid lediglich eine leichte Schutzwirkung bei vorheriger Applikation zur Folge hatte.
Chlorethiazol hatte bei allen Applikationsarten, besonders bei gleichzeitiger und nachfolgender Gabe, einen deutlichen Schutzeffekt gegen die Harminvergiftung.

Bei der Vergiftung mit der anticholinergisch wirkenden Substanz Kr-348 hatte Pantothensäure, unabhängig von der Applikationsart, eine deutliche Verstärkung der Giftwirkung zur Folge. Nicotinsäureamid zeigte bei gleichzeitiger, und wie die Nicotinsäure auch bei nachheriger Applikation, eine Verstärkung der Harminvergiftung. Chlorethiazol dagegen hatte, besonders bei vorheriger Applikation, einen Schutzeffekt.

E. DISKUSSION

Beim Menschen sind psychoseähnliche Zustände, die durch adrenergisch wirkende Substanzen einerseits und durch anticholinergische Substanzen andererseits hervorgerufen werden können, vielfach beschrieben worden. Dies gilt nicht nur für die sogenannten psychotomimetischen Substanzen sondern auch für Arzneimittel wie z.B. die adrenergisch wirkenden MAO-Inhibitoren, Amphetamin und Methylamphetamin sowie die anticholinergisch wirkenden Anti-Parkinsonmittel und Antidepressiva (s. KANIG, 1961).

Von den in der vorliegenden Arbeit benutzten Substanzen gehören zwei zu den adrenergisch (Mescalin und Harmin) und eine zu den anticholinergisch (Kr-348) wirkenden Substanzen. Die verschiedenen Untersuchungen über ihre Wirkungsweise wurden bereits in der Literaturübersicht abgehandelt.

Es ergibt sich nun die Frage, mit welchen der beschriebenen Befunde unsere Beobachtungen am besten übereinstimmen und wie sich die antagonistischen oder synergistischen Wirkungen der verwendeten B-Vitamine bzw. eines ihrer Derivate erklären lassen.

Zwar werden Mescalin und Harmin zu den sympathicomimetischen Substanzen gerechnet, jedoch treten offenbar bei extremer Dosierung Erscheinungen auf, die eher eine antagonistische Wirkung zum Adrenalin erkennen lassen. Zum Beispiel könnte die von SPECK (1957) beschriebene Bradycardie, die wir im EKG bei hohen Dosen von Mescalin bestätigen konnten, und die - wohl durch die herabgesetzte Blutumlaufgeschwindigkeit bedingte - Cyanose zum Teil als eine Verdrängung von Adrenalin am Rezeptor durch Mescalin erklärt werden.

Die in dieser Arbeit zur Toxizität von Mescalin ermittelte MLD sollte annähernd mit der LD_{50} übereinstimmen oder etwas darüber liegen. Unsere Toxizitätsversuche ergaben eine MLD von 250 mg/kg für Mescalinsulfat nach intraperitonealer Applikation. SPECK (1957) fand jedoch bei männlichen Albino-Ratten (Sprague-Dawley-Stamm) mit einem Gewicht, welches dem der von uns verwendeten Ratten entspricht, die wesentlich höhere LD_{50} von 370 mg/kg nach i.p. Applikation desselben Mescalinsalzes.

Bei der Suche nach den Ursachen dieser Differenz könnte eine unterschiedliche Konzentration der injizierten

Lösung eine Rolle spielen (BARNES u. ELTHERINGTON, 1964). SPECK gibt die Konzentration der injizierten Lösung jedoch nicht an. Die Autorin verwendete zur Bestimmung der LD_{50} ausschließlich männliche Tiere. Wir verwendeten in unseren Versuchen sowohl männliche als auch weibliche Tiere, konnten aber keine geschlechtsspezifische MLD bei der akuten Mescalinvergiftung feststellen. Lediglich nach der ursprünglich mit Pentobarbital vorgenommenen Narkotisierung zur Ruhigstellung der Tiere während des Ableitens der Hirnströme konnten wir die von REMMER (1958) beschriebene größere Empfindlichkeit weiblicher Ratten und die nur dieser Species eigene überempfindliche Reaktion auf kurz wirksame Barbitursäurederivate beobachten. Schließlich könnte noch bei der Differenz in der LD_{50} eine unterschiedliche Resistenz des Sprague-Dawley-Stammes gegenüber dem Wistar-Stamm bei der Mescalinvergiftung eine Rolle spielen.

Hinsichtlich der Wirkung der B-Vitamine bzw. eines ihrer Derivate auf die Mescalinvergiftung ergeben sich folgende Zusammenhänge: Die am Nerv-Muskelpräparat des Hundes erzeugte Lähmung konnte u.a. durch Prostig-

min aufgehoben werden (SCHOPP u. Mitarb., 1961). Da Pantothensäure sowohl auf die durch Curare als auch auf die durch Thiamin erzeugte Lähmung der Ratte eine prostigminähnliche Wirkung entfaltet (KANIG u. OESTERLE, 1966), ließen sich unsere Befunde der antagonistischen Wirkung von Pantothensäure auf die Mescalinvergiftung der Ratte möglicherweise ebenfalls mit derartigen Mechanismen erklären. Für diese Annahme spricht auch der fehlende Effekt von Pantothensäure auf die durch Mescalin hervorgerufenen EEG-Veränderungen (s. weiter unten).

Nicotinamid und Nicotinsäure haben bei vorheriger Gabe (Nicotinsäure auch bei gleichzeitiger Applikation) einen Schutzeffekt auf die Mescalinvergiftung. Zwei Mechanismen können hierfür diskutiert werden. Der eine wäre eine Verbesserung der Stoffwechselsituation durch vermehrte Bildung (Nicotinsäure) oder verminderten Abbau (Nicotinsäureamid) von NAD, insbesondere in der Leber, von welcher das Mescalin ja nach den Arbeiten von BLOCK u. Mitarb. (1952/53) in erster Linie aufgenommen wird; der zweite wäre ein Kompetitionsmechanismus an der motorischen Endplatte, wie er auch von KANIG u. OESTERLE (1966) als Schutzeffekt bei der Curare- und Thiaminvergiftung diskutiert wird. Jedenfalls läßt sich insbesondere für Nicotinsäure ein Antagonismus bei

der Vergiftung mit einer psychotomimetischen Substanz, wie er von HOFFER u. Mitarb. (1957) für die hypothetischen endogenen psychotomimetischen Toxine diskutiert wird, im Versuch an der Ratte bestätigen.

Ob hieraus jedoch eine antipsychotische Wirkung der Nicotinsäure bzw. ihres Amids abgeleitet werden kann, ist zweifelhaft, da der Mechanismus sich offenbar vorwiegend peripher abspielt. Im übrigen konnten inzwischen die klinischen Nachprüfungen der HOFFER'schen Therapie an mehreren Orten in Deutschland die Behandlungserfolge insofern nicht bestätigen, als Nicotinsäure bzw. ihr Amid zu einer Exacerbation der psychotischen Symptomatik führte, und die Vitamine lediglich als Adjuvans zur Aktivierung sogenannter Defektschizophrener nützlich sein dürften. Diese klinischen Befunde sprechen dafür, daß die Bildung der hypothetischen "schizophrenen Toxine" durch Nicotinsäure bzw. ihr Amid eher gefördert als gehemmt wird (s. KANIG u. OESTERLE, 1969).

Warum Chlorethiazol nur bei vorheriger Applikation einen Schutzeffekt gegenüber der Mescalinvergiftung aufweist, können wir vorläufig nicht erklären, da Chlorethiazol vorwiegend zentral, Mescalin aber offenbar vor allem peripher wirkt.

Im EEG waren unter der Mescalinvergiftung lediglich eine Aktivierung im Sinne einer "arousal reaction" - ebenso wie von TAKEO u. HIMWICH (1965) nach i.v. Applikation beim Kaninchen - aber keine Krampfpotentiale zu beobachten. Auch ein Antagonismus von Nicotinsäure ließ sich hier nicht wie beim Harminkrampf nachweisen. Dies spricht dafür, daß es sich bei den beobachteten Zuckungen um einen grobschlägigen Tremor und nicht um Konvulsionen gehandelt hat. Dennoch hat Mescalin eine im EEG nachweisbare zentrale Wirkung, wenn auch nach den Untersuchungen von BLOCK u. Mitarb. (1952/53) nur ca. o,3 % der injizierten Radioaktivität im Gehirn wieder gefunden worden war. Dieser Anteil ist durch die i.p. Applikation außerdem noch der Einwirkung der Leberenzyme ausgesetzt gewesen. Dennoch ist er gar nicht so klein, wenn man bedenkt, daß auch bei der 3-Acetylpyridin (3-AP)-Vergiftung der Ratte, die zu massiven neurologischen Störungen führt, auch nur ca. o,7 % der i.p. injizierten Radioaktivität nachweisbar ist. Auch hier tritt das 3-AP bereits etwa zur Hälfte als Metabolit auf (KANIG u. KORANSKY, 1964).

Harmin ist nicht nur seit langem als Krampfgift bekannt, sondern wirkt auch auf das extrapyramidalmotorische System. Seine weiteren Eigenschaften als Psychotomimetikum und als MAO-Inhibitor machen diese

Substanz besonders interessant, insbesondere wegen der neueren Hypothesen über eine mögliche endogene Bildung ähnlicher Substanzen.

Für Harmin konnten wir bei gründlichem Literaturstudium keine Angaben über eine LD_{50} oder MLD bei der Ratte finden. Lediglich GERSHON u. LANG (1962) geben die LD_{50} bei der Maus mit 2o2 mg/kg an. Man muss nun bei der von uns mit 1oo-11o mg/kg ermittelten MLD für die Ratte jedoch bedenken, daß die Dosisrelation bei den meisten Substanzen in der Tierreihe mit zunehmender Körpergröße abnimmt.

Bei den bereits mehrmals beschriebenen und auch in unseren Versuchen beobachteten epileptiformen Krämpfen nach hohen Harmindosen, die sich in Zungenbiß, Zähneknirschen, gelegentlich initialen Schreien und später durch Hypersalivation mit Schaumbildung bei tonisch-klonischen Krämpfen äußerten, kommen wir zusammen mit unseren - durch subcortical und cortical implantierte Elektroden erzielten - Ergebnissen und den von NUNEZ-OLARTE (1959) beobachteten Krampfpotentialen (bei dauerimplantierten epiduralen Elektroden) zur Ansicht, daß diese Krämpfe im Gegensatz zu den

Mescalin-"Krämpfen" cerebralen Ursprungs sind. Nach unseren Erfahrungen kann Harmin bei der Ratte eine "Modellepilepsie" besonders anschaulich demonstrieren.

Es sei aber auch daran erinnert, daß mit sehr hohen Dosen Harmin, intraarteriell appliziert, eine Blockierung der neuro-muskulären Erregungsübertragung nachzuweisen war (DUTTA u. PRADHAN, 1962). Dennoch konnte in unseren Versuchen ein antagonistischer Effekt der Pantothensäure wie bei der Mescalinvergiftung nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Dagegen zeigte das als Antikonvulsivum bekannte Chlorethiazol einen eindeutigen Effekt auf die Harminkrämpfe. Auch die Nicotinsäure ließ eine antikonvulsive Eigenschaft erkennen. Dieser Befund ist besonders deshalb interessant, weil QUADBECK u. Mitarb. (1961) beim supramaximalen Elektroschock der Ratte ebenso wie beim audiogenen Krampf "epileptischer" Ratten eine antikonvulsive Wirkung von Nicotinsäure festgestellt hatten. Ob der antikonvulsive Effekt der Nicotinsäure etwas mit ihrer sedierenden Eigenschaft oder mit einer Verbesserung der Stoffwechselsituation etwas zu tun hat, müßte noch geklärt werden.

Die dritte neurotoxische Substanz Kr-348, die in unseren Versuchen Anwendung fand, hat einen weit besseren zentral anticholinergischen Effekt als Atropin. Es kann die Wirkung zentral erregender und zentral dämpfender Substanzen verstärken. In hohen Dosen kann es selbst cerebrale Krämpfe hervorrufen.

Die LD_{50} für die Maus wird von der Herstellerfirma mit ca. 9o mg/kg i.p. angegeben. Die von uns festgestellte MLD bei der Ratte betrug 150 mg/kg. Bei beiden Species entspricht die Dosierung gleichzeitig der Krampfdosis.

Kr-348 diente uns als Modellsubstanz der Gruppe der anticholinergisch wirkenden Psychotomimetika. Lediglich das zentral dämpfende Chlorethiazol zeigte auf die Kr-348-Vergiftung einen Schutzeffekt, der bei vorheriger Applikation am deutlichsten war. Wir möchten diesen Befund als Hinweis auf die cerebrale Genese der bei der Kr-348-Vergiftung auftretenden Krämpfe ansehen.

Alle anderen verwendeten Substanzen aus der Reihe der B-Vitamine hatten bei Kr-348 eine deutlich verstärkende Wirkung zur Folge. Neben 3-AP ist Kr-348 die zweite

untersuchte Substanz, bei der durch Pantothensäure eine Verstärkung der Wirkung hervorgerufen wird. Dieser Befund ist mit ein Hinweis dafür, daß große Mengen Pantothensäure nicht zu einer vermehrten Bildung von Acetylcholin führen (s. KANIG u. OESTERLE, 1966), da man in diesem Fall einen antagonistischen Effekt hätte erwarten können. Die prostigminähnliche Wirkung der Pantothensäure, die sich bei der Vergiftung mit Curare, Thiamin und Mescalin erkennen läßt, kann also biochemisch weder mit einer verstärkten Acetylcholinbildung noch mit einer Acetylcholinesterasehemmung erklärt werden, da im letzteren Falle bei der Kr-348-Vergiftung ebenfalls ein antagonistischer Effekt hätte auftreten müssen.

Daß Nicotinsäure und ihr Amid bei jeder Applikationsart eine mehr oder weniger deutliche Verstärkung der Kr-348-Vergiftung zur Folge hat, läßt sich vielleicht mit einem Wegfangen von Methylgruppen erklären, so daß es zu einem biochemischen anticholinergischen Effekt infolge einer verminderten Bildung von Acetylcholin kommen könnte. Auf diese Weise würde sich auch die Wirkung dieser Vitamine auf psychotische Symptome besser deuten lassen (KANIG u. OESTERLE, 1969).

Bei der Wirkung von B-Vitaminen auf die verwendeten neurotoxischen Substanzen muß man sich nun die Frage stellen, warum in einigen Fällen bei vorheriger und auch gleichzeitiger Applikation eine gute Schutzwirkung, bei nachfolgender Applikation jedoch eher eine Verstärkung der Giftwirkung zu verzeichnen ist. Dieses Phänomen könnte so erklärt werden, daß durch die neurotoxischen Substanzen bereits ein Mechanismus in Gang gesetzt worden ist, der durch eine nachfolgende Applikation des Antidots nicht mehr aufgehalten werden kann. In diesem Falle käme die postulierte membranaffine Wirkung im Sinne eines Verdrängungseffektes an biologischen Membranen zugunsten der B-Vitamine zu spät. Da die Vitamine außerdem, hoch dosiert gegeben, selbst eine pharmakodynamische Wirkung aufweisen, könnte diese bei den durch die neurotoxischen Substanzen affizierten Membranen als zusätzliche Belastung zum Tragen kommen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit waren die 1952 von HOFFER und OSMOND bei der Schizophrenie begonnenen Therapieversuche mit Nicotinsäure bzw. ihrem Amid. Um einen möglichen Antagonismus dieser und anderer B-Vitamine bzw. eines ihrer Derivate gegenüber den von HOFFER und OSMOND postulierten endogenen, psychotomimetischen Substanzen zu prüfen, nahmen wir als Modellversuch mit 3 verschiedenen psychotomimetischen Substanzen pharmakologische Untersuchungen an der Ratte vor. Außerdem wurden in einigen Fällen Hirnstromableitungen durchgeführt.

Die Ergebnisse waren folgende:
Pantothensäure hatte bei jeder Applikationsart einen Schutzeffekt auf die Mescalinvergiftung. Nicotinsäure zeigte diese Wirkung bei vorheriger und gleichzeitiger, Chlorethiazol jedoch nur bei vorheriger Verabreichung. Mescalin hatte einen aktivierenden Einfluß auf die Hirnstromtätigkeit, die durch vorher applizierte Nicotinsäure jedoch nicht verändert werden konnte.

Bei der Harminvergiftung hatte Pantothensäure keinen deutlichen Schutzeffekt. Nicotinsäure zeigte jedoch bei gleichzeitiger und auch bei nachfolgender Applika-

tion eine deutliche Schutzwirkung. Das zentral dämpfende Chlorethiazol hatte bei jeder Applikationsweise einen Schutzeffekt auf die Vergiftung mit Harmin, das ausgesprochen konvulsive Eigenschaften besitzt. Im EEG konnten auch Krampfpotentiale beobachtet werden.

Auf die Vergiftung mit der anticholinergisch und konvulsiv wirkenden Substanz Kr-348 hatte lediglich Chlorethiazol, besonders bei vorheriger Verabreichung, eine Schutzwirkung. Alle anderen aus dem Vitamin-B-Komplex verwendeten Substanzen verursachten eine Verstärkung der Giftwirkung.

Auffällig war, daß mit Ausnahme von Pantothensäure auf die Mescalin-, von Nicotinsäure und Chlorethiazol auf die Harmin- und von Chlorethiazol auf die Kr-348-Vergiftung alle B-Vitamine bzw. Chlorethiazol bei nachfolgender Applikation entweder keine oder eine Verstärkung der Wirkung zur Folge hatten.

Im Literaturteil werden die Eigenschaften der verwendeten Substanzen abgehandelt; in der Diskussion wird versucht, die beobachteten Phänomene zu interpretieren. Die Hypothese von HOFFER und OSMOND läßt sich durch die vorliegende Arbeit nicht stützen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

ABOOD, L.G.: A New Group of Psychotogenic Agents. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 97, 483-486 (1958)

ABOOD, L.G., OSTFELD, A. and BIEL, J.H.: A New Class of Psychotogenic Substances; in: GIBBS, F.A. (Ed): Molecules and Mental Health. pp.69-76. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Montreal, 1959

AGNEW, N. and HOFFER, A.: Nicotinic Acid Modified Lysergic Acid Diethylamide Psychosis. J.Ment.Sc. 1o1, 12-27 (1955)

BARNES, C.D., and ELTHERINGTON, L.G.: Drug Dosage in Laboratory Animals; A Handbook, pp. 1o5. Univ.of. Calif.Press, Berkely, Los Angeles 1964

BEER, A.G.: Beiträge zur Pharmakologie des EPMS. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path. Pharmak. 193, 377-4o7 (1939)

BERINGER, K.: Zur Banisterin- und Harminfrage. Nervenarzt 2, 548-549 (1929)

BERNHEIM, F. and BERNHEIM, M.L.C.: The Oxidation of Mescaline and certain other Amines. J.Biol.Chem. 123, 317-326 (1938)

BILODEAU, F.: Effects of Stimulants of the CNS on the Pyridoxal Phosphate content of the Rat Brain. J.Neurochem. 12, 671-678 (1965)

BLOCK, W., BLOCK, K. und PATZIG, B.: Zur Physiologie des ^{14}C-radioaktiven Mescalins im Tierversuch. II.Verteilung der Radioaktivität in den Organen in Abhängigkeit von der Zeit. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 29o, 23o-236 (1952)

BLOCK, W., K. BLOCK, und B. PATZIG: Zur Physiologie des ^{14}C-radioaktiven Mescalins im Tierversuch; III. Mescalineinbau in Leberprotein. Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 291, 119-128 (1952/53)

BURES, J., M. PETRAN and J. ZACHER: Electrophysiological methods in biological research. Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1967

CHEN, A.L. and K.K. CHEN: 1939; zit.n.HOFFER und OSMOND, pp. 477-478, 1967

CHOROVER, S.L.: 1959; 1961; zit. n. HOFFER und OSMOND, pp. 31-32, 1967

DALY, J., J. AXELROD and B. WITKOP: Methylation and Demethylation in Relation to the in vitro Metabolism of Mescaline. Ann.N.Y.Acad.Sci. 96, 37-43 (1962)

DOWNING, D.F.: Psychotomimetic Compounds; in: GORDON, M. (Ed.): Medicinal Chemistry-A Series of Monographs, 4-I, pp. 555-618, N.Y. Academic Press, 1964

DUTTA, S.N. and S. PRADHAN: Neuromuscular Blocking Effect of some Monoamine Oxidase Inhibitors. Fed.Proc. 21, 341 (1962)

FIFKOVA-MARSALA: Stereotactic atlases; in BURES, J. et al. (1967)

FINK, Z.: Casopis Lekaru Ceskych. 102, 305 (1963); zit. n. VOTAVA, Z. Ann.Res.Pharmacol. 7, 223 (1967); zit. n. HAAS u. JANTOS (1969)

FINK, Z. und R. URBAN: Activitas Nervosa Super. 8 (In Press, 1966); zit. n. VOTAVA, Z., Ann.Res.Pharmacol. 1967; zit. n. HAAS u. JANTOS (1969)

FRIEDHOFF, A.J., and GOLDSTEIN, M.: New Developments in Metabolism of Mescaline and Related Amines. Ann.N.Y.Acad.Sci. 96, 5-13 (1962)

FRITSCHE: 1847; zit. n. BEER, pp. 378 (1939)

GERSHON, S. and W.J. LANG: A Psycho-Pharmacological Study of some Indole Alkaloids. Arch.Intern.Pharmacodyn. 135, 31-56 (1962)

GIARMAN, N.J. and D.X. FREEDMAN: Biochemical Aspects of the Actions of Psychotomimetic Drugs. Pharm.Rev. 17, pp. 1-25 (1965)

GIARMAN, N.J. and G. PEPEU: Drug Induced Changes in Brain Acetylcholine. Brit.J.Pharmacol. 19, 226-234 (1962)

GIARMAN, N.J. and G. PEPEU: The Influence of Centrally acting Cholinoliytic Drugs on Brain Acetylcholine Levels. Brit.J.Pharmacol. 23, 123-3o (1964)

GREEN, J.D. and A.A. ARDUINI: Hippocampal Electrical Activity in Arousal. J. Neurophysiol. 17, 533-557 (1954)

GREINER, A.C. and G.A. NICOLSON: Schizophrenia-melanosis, Cause or Side-effect ? Lancet, 2, 1165-1167 (1965)

GUNN, J.A.: The Harmine Group of Alcaloids. Handb. Exp.Pharm. 5, 184-196 (1937)

HAAS, H. und W. JANTOS: Die Beeinflussung zentraler Wirkungsmechanismen durch Anticholinergika. Arzneimittelforsch. 19, 54-62 (1969)

HARDEBECK: 1962; Persönl. Mitteil.d. Firma KNOLL AG, 1967

HEFFTER, A.: Über Pellote. Ein Beitrag zur pharmakologischen Kenntnis der Cacteen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path. Pharmakol. 34, 65-86 (1894)

HODGES, R.E., W.B. BEAN, M.A. OHLSON, R. BLEIER: Human Pantothenic Acid Deficiency produced by Omegamethyl Pantothenic Acid J.clin.invest. 38, 1421-1425 (1959)

HOFFER, A. and H. OSMOND: 1952; zit. n. HOFFER, A. "Niacin Therapy in Psychiatry". C.C. Thomas, Publ., Springfield, Ill, USA 1962

HOFFER, A. and H. OSMOND: The Hallucinogens Academic Press Inc., New York, London 1967

HOFFER, A., H. OSMOND, M.J. CALBECK, and I. KAHN: Treatment of Schizophrenia with Nicotinic Acic and Nicotinamide. J.Clin.Psychopath. 18, 131-138 (1957)

KANIG, K.: Biochemische und pharmakologische Grundlagen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie. Dtsch.med.J. 16, 517-524 (1961)

KANIG, K.: B-Vitamine und Nervensystem. Hippokrates 19, 749-758 (1966)

KANIG, K.: Wissenschaftliche Berichte Nr.4, Merck AG, Darmstadt 1968

KANIG, K. und U. BREYER: Zur Behandlung schizophrener Psychosen mit D-Penicillamin; I. Untersuchungen des Kupferstoffwechsels und theoretische Grundlagen. Pharmakopsychiat./Neuro-Psychopharmak. 2, 190-201 (1969)

KANIG, K. und W. KORANSKY: Nachweis von Metaboliten des 3-Acetylpyridins im Gehirn und deren Wirkung auf das ZNS. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path. Pharmak. 247, 314 (1964)

KANIG, K. und W. OESTERLE: Die Wirkung von Niacin, Niacinamid und Pantothensäure auf die Vergiftung mit 3-Acetylpyridin, Thiamin und d-Tubocurarin. Vortrag auf dem V.Internat.Kongress des CINP, 28.-31.3.1966,Washington, D.C., USA, in: BRILL,H. et al.(Eds) Neuro-Psychopharmacology, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Intern.Congr.Series No. 129, p.1219-1223 (1967)

KANIG, K. und W. OESTERLE: Biochemische Behandlungsmöglichkeiten von Psychosen. Med. Welt 2o, (N.F.), 1938-1946 (1969)

KLÜVER, H.: Mescal - The Divine Plant and its Psychological Effects, p. 1o9. Kegan, P., Trench Trubner & Co. Ltd., London 1928

KOELLE, G.B.: The Pharmacology of Mescaline and LSD. N.Engl.J.Med. 258, 25-32 (1958)

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, S. 1o9 u. 167, 2. Aufl., G.Thieme Verlag, Stuttgart 1966

LENZ, H.: Die Pantothensäure in der Psychosenbehandlung. Münch.med.Wschr. 47, 2378-79 (1952)

LUDWIG, A.M. und J. LEVINE: The Clinical Effects of Psychedelic Agents. J.Clin.Med. 6, 21-24 (1966)

MARAZZI, A.S.: Zur humoralen Reizübertragung im Zentralnervensystem. Arzneimittelforsch. 3, 388-39o (1953 zit. n. HAAS u. JANTOS, 1969

MARAZZI, A.S., and E.R. HART: Comparison of the Effects on Evoked Cortical Synaptic Response of Mescaline, Amphetamine and Adrenaline. Electroencephal.Clin.Neurophysiol. 5, 317-18 (1953)

MARAZZI, A.S., and [illegible]: Relationship of Hallucinogenes to Adrenergic Cerebral Neurohumors. Science 121, 365-67 (1955)

METER VAN, W.G., E. COSTA, G.F. AYALA, and H.E. HIMWICH: Recent Advances in Biology and Psychiatry. Proc.Am.Conv.Soc.Biol.Psychiat. 15th Meeting Miami Mar. 196o (1961)

MORTILLARO, M. und W. EMSER: Caudatus-Spindeln: Eine elektrophysiologische Studie bei der Ratte. (1969), in Vorbereitung.

NICOLSON, G.A. and A.C. GREINER: Effect of Penicillamine on Schizophrenic Patients. Lancet 1, 344-47 (1966)

NUNEZ-OLARTE, E. et al.: Rev.Fac.Med. (Bogota) 27, 191-205 (1959)
zit. n. Psychopharmacology Handbook, 1, 150 (1954-1959) U.S. Dept.of Health, Education, and Welfare (Eds.) Washington, D.C. 1965

OCHS, S., A. DOWELL, and I. RUSSELL: Mescaline Convulsive Spikes Triggered by Direct Cortical Stimulation. Electroencephal.Clin.Neurophysiol. 14, 878 - 884 (1962)

PFLEGER, K.: Toxikologische Daten; in: Biochemisches Taschenbuch, Hrsg. v. H.M. RAUEN. 2. Aufl., S.663, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964

PLETSCHER, A. und H. BESENDORF: Antagonism between Harmaline and Long Acting Monoamine Oxidase Inhibitors Concerning the Effect on 5-Hydroxy-tryptamine and Norepinephrine Metabolism in the Brain. Experientia, 15, 25-26 (1959)

QUADBECK, G., W. SACHSSE, und O. HESS: Über die antikonvulsive Wirkung der Nicotinsäure im Tierversuch. Klin.Wschr. 39, 599 (1961)

QUASTEL, J. and A. WHEATLEY: Effects of Amines on Oxidations of the Brain. Biochem. J. 27, 1609 (1933)

REMMER, H.: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entgiftung von Evipan und Thiopental. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 173 (1958)

ROVETTA, P.: Effects of Mescaline and LSD on Evoked Responses Especially of the Optic System of the Cat. Electroencephal.Clin.Neurophysiol. 8, 15-24 (1956)

SAILER, S. und CH. STUMPF: Beeinflußbarkeit der rhinencephalen Tätigkeit des Kaninchens. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 231, 63-77 (1957)

SCHOPP, R.T., W.F. KREUTER, and S.V. GUZEK: Neuromyal Blocking Action of Mescaline. Am.J.Physiol. 2oo, 1226-1228 (1961)

SPÄTH u. Mitarb.: 1919; zit. n. HOFFER u. OSMOND, pp. 17, 1967

SPECK, L.B.: Toxicity and Effects of Increasing Doses of Mescaline. J. Pharmacol. Expt. Therap. 119, 78-84 (1957)

STEVENSON, I. and A.J. SANCHEZ: The Antidotal Action of Sodium Succinate in the Mescaline Psychosis Am.J.Psychiat. 114, 328-332 (1957)

SCHUELER, F.W.: The Effect of Succinate in Mescaline Hallucinations. J.Lab.Clin.Med. 33, 1297-13o3 (1948)

TADDEL, M., M.P. RICOTILLI, und E. PANNI: Interazione fra alcune vitamine del complesso B e morfina. Arch.ital.sc.farmacol. 9, 364 (1959)

ref. in: Merck-Monatsspiegel 9, 15 (196o)

TAKEO, Y. and H.E. HIMWICH: Mescaline, 3-4 Dimethoxyphenyl-ethylamine and Adrenaline: Sites of Electroencephalographic Arousal. Science. 15o, 13o9-1312 (1965)

TAPPEINER, H. und A. NEUNER: 1895; zit. n. BEER, pp. 377 (1939)

TEDESCHI, D.H., R.E. TEDESCHI, and E.J. FELLOWS: In Vivo MAO-Inhibition Measured by Potentiation of Tryptamine Convulsions in Rats. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1o3, 68o-682 (196o)

WIKLER, A.: Clinical and Electroencephalographic Studies on Effects of Mescaline, N-allylnor-morphine and Morphine in Man: Pharmacological Analysis of Functions of Spontaneous Electrical Activity of Cerebral Cortex. J.Nerv.Ment.Dis. 12o, 157-75 (1954)

WOOLLEY, D.W.: The Biochemical Bases of Psychoses or The Serotonin Hypothesis about Mental Diseases, pp. 2o1; J.Wiley and Sons, Inc., New York, London 1962

WOOLLEY, D.W., and E.N. SHAW: Evidence for the Participation of Serotonin in Mental Processes. Ann. N.Y. Acad.Sci. 66, 649-667 (1957)

ZETLER, G.: Der Harmin-Tremor und seine Antagonisten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.Pharmak. 231, 34-54 (1957)

"Halluzinogene"; Med.Periskop. Ingelheim 17, 25-28 (1967)

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr.med. K. KANIG für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Anleitung und Beratung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Desgleichen gilt mein Dank der ehemaligen Mitarbeiterin der Abteilung für Neurochemie, Fräulein Dr.rer.nat. et med. U. BREYER, sowie dem Leiter des Laboratoriums für experimentelle Neurophysiologie der Universitäts-Nervenklinik, Herrn Dr.med. M. MORTILLARO, und Herrn cand.med. W. EMSER für ihre hilfsbereite Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 3o.12.1936 wurde ich, Adalbert Fiedler, als erstes Kind des Agentievorstandes bei der Betriebsgemeinschaft der Donaudampfschiffahrten Max Fiedler und seiner Ehefrau Katharina, geb. Illich, in Neusatz (Ujvidek) in Jugoslawien geboren. Im Herbst 1944 erfolgte die Flucht der Familie in das jetzige Österreich. 1945 wurde mein Vater aus Oberschlesien als vermißt gemeldet.

Den in Neusatz begonnenen Besuch der Volksschule setzte ich in Kobenz (Steiermark) von 1944 - 1947 fort. Nach dem Besuch des Realgymnasiums in Knittelfeld (Steiermark) und der 1955 bestandenen Reifeprüfung wanderte ich in die Vereinigten Staaten von Amerika aus. Dort besuchte ich als Werkstudent 1956 und 1957 das Los Angeles City College je 1 Semester, und 1957 das Glendale City College 1 Semester lang. Vom Sommer-Semester 1958 bis Sommer-Semester 196o studierte ich an der Universität von Kalifornien in Los Angeles und erlangte dort nach einem Sprachenstudium den Grad des Bachelor of Arts. Vom September 196o an war ich 3 Jahre lang im Rahmen des Wehrdienstes vorwiegend im Sprachendienst der amerikanischen Armee tätig.

Im Winter-Semester 1963/64 studierte ich an der Philosophischen Fakultät der Universität des Saarlandes Anglistik und Germanistik. Das Medizinstudium begann ich im Sommer-Semester 1964 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg, wo ich am 11. Juli 1969 das Staatsexamen bestand. Seit 1.8.1969 bin ich als Medizinalassistent in der Neurochemischen Abteilung der Universitäts-Nervenklinik Homburg/Saar tätig. Dort hatte ich im Frühjahr 1966 mit meiner Doktorarbeit begonnen.